Der heutige Stand

der

klinischen, serologischen und bakteriologischen Diagnose

des

Typhus abdominalis.

STANFORD UNIVERSITY MEDICAL LIBRARY
JAN 24 1912

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt von

Dschewad Orudschiew

aus

Schuscha (Russland-Transkaukasus).

Würzburg 1910

Emil Mönnich

med. Buchhandlung.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der K. Universität Würzburg.

Referent: Herr Geheimrat Prof. Dr. von Leube.

Dem gnädigsten Fürst und Herrn

Dschewad-Aga Dschewanschir

in dauernder Liebe, Verehrung
und Freundschaft

gewidmet.

Der Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/derheutigestandd0000dsch

Der Typhus abdominalis kann mit Recht eine derjenigen Krankheiten genannt werden, die von jeher das besondere Interesse der Ärzte sowohl in klinischer als pathologisch-anatomischer Hinsicht in Anspruch genommen haben. Die Geschichte dieser Krankheit lässt sich mit ziemlicher Sicherheit bis auf Hippokrates zurückverfolgen. Indessen haben der Begriff und die Diagnose dieser Krankheit während des abgelaufenen Jahrhunderts eine grosse Veränderung erfahren.

Anfangs bedeutete das Wort „typhus" nichts anderes als Rauch, Dunst, Umnebelung der Sinne, mit welchen Namen die alten Ärzte alle diejenigen Krankheitszustände zu bezeichnen pflegten, bei welchen das schwere Darniederliegen der psychischen Funktionen und der betäubte, apathische Zustand, in denen die meisten Typhuskranken verfallen, ein auffallendes Symptom war. Daher sind alle diejenigen Fälle, die in den Hippokratischen Schriften zur Erwähnung kommen, und welche die typhusähnlichen Symptome abzugeben imstande waren, nicht „Typhen" morbus sui generis, sondern mehr die Erscheinungen, die auch andere Infektionskrankheiten aufweisen. Der Franzose F. Boissier de Sauvages (18) war der erste, welcher den Ausdruck „Typhus" für eine besondere Gruppe von Krankheiten in die Pathologie einführte, wobei er verschiedene Formen desselben unterschied, je nach

den Typhuserscheinungen, welche dabei in den Vordergrund getreten sind.

Abgesehen von Ätiologie, Symptomatologie, Therapie und Prophylaxis, die in neuerer Zeit Gegenstand äusserst fruchtbringender Forschung gewesen sind, haben auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Körperorgane beim Abdominaltyphus, die hier zahlreicher und mannigfacher als bei irgend einer anderen Krankheit gefunden werden, die Aufmerksamkeit der Ärzte auf sich gelenkt.

Nachdem die Anschauung über pathologisch-anatomische Veränderungen der Organe bei den verschiedenen Krankheiten einen festen, sicheren Boden gewonnen hatte, war man vielfach bestrebt, die Lokalisation der Affektion beim Typhus abdominalis herauszufinden, um dadurch für den Begriff „Typhus“ eine anatomische Krankheitseinheit einzusetzen. Es waren wiederum die französischen Forscher mit A. Petit und Serres, Broussais, Bretonneau an der Spitze, welche am Anfang des letzten Jahrhunderts die Lokalisation der Typhuserkrankung an Ileum und die Mesenterialdrüsen verlegt haben, nachdem schon früher zahlreiche Darmaffektionen bei dieser Krankheit zur Beobachtung kamen. Die damals in Frankreich herrschenden Epidemien haben zu Gunsten und für die Richtigkeit dieser Lokalaffektion gesprochen. Es wurde bald der Glaube an die Darmaffektion des Abdominaltyphus bedeutend abgeschwächt, durch die damals in England aufgetretenen Typhusepidemien, bei denen keine Affektion des Darmrohres vorhanden war, und die Schleimhaut sowie die Drüsen desselben bei der Obduktion sich vollständig intakt erwiesen.

Diese Tatsache, welche durch Beobachtungen der verschiedenen Forscher ihre Bestätigung fand, gab Veranlassung, die verschiedenen Formen des Typhus aufzustellen, und so entstanden nach den Körperorganen, welche am stärksten befallen und angegriffen wurden, die Begriffsbezeichnungen: typhus cerebralis, Pneumotyphus, Laryngotyphus, Abdominaltyphus, typhus exanthematicus usw. Die Frage, ob alle diese Affektionen nur durch einen und denselben Typhuserreger hervorgerufen werden könnten, musste zu Gunsten der Annahme mehrfacher Krankheitserreger entschieden werden. Man war damals fest der Meinung, die auch noch heute besteht, dass mindestens drei Formen vom Typhus durch verschiedene Mikroorganismen hervorgerufen werden, diese sind: typhus exanthematicus, febris reccurens und typhus abdominalis.

Nachdem die Nichtidentität der verschiedenen Typhusformen einen sicheren Boden gewonnen hatte, war es in England hauptsächlich William Jenner (135 und 136) und in Deutschland Griesinger (102) gelungen, die spezifische Verschiedenheit des Abdominaltyphus von sonstigen oben genannten typhusähnlichen und zum Teil ähnlich benannten Krankheiten klar zu stellen. Endlich war es mit grosser Freude zu begrüssen, dass es den genialen Forschern des vorigen Jahrhunderts, Eberth und Koch und dann Gaffky gelungen war, den spezifischen Krankheitserreger des Abdominaltyphus zu entdecken und dadurch eine endgültige Anerkennung des ätiologischen Einteilungsprinzips herbeizuführen. Damit war das bestätigt, was Virchow (340) seinerzeit ausgesprochen hat. „Die armen kleinen Zellen“ — sagte er —

„Sie waren in der Tat eine Zeit lang in Vergessenheit geraten. Mancher, der vermittelst seines Abbé-Zeiss'schen Instrumentes die Zellen unsichtbar machte, wie wenn sie Tarnkappen angezogen hätten, und der schliesslich nur die gefärbten Mikroben erblickte, mochte wirklich glauben, die Zellen seien gar nicht mehr in Betracht zu ziehen. Aber sie sind doch noch da und sie sind — um es offen zu sagen — immer noch die Hauptursache. Aber sie sind geduldig, sie können warten — ihre Zeit wird wiederkommen." — Und sie ist in der Tat wieder gekommen.

Die epochemachende Entdeckung von Robert Koch im letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts hat die Anschauungen über das Wesen der Wundinfektionskrankheiten, sowie die als akute Infektionskrankheiten bezeichneten Prozesse in völlig andere Bahnen gelenkt und eine Summe bis dahin ungeahnter überraschender Tatsachen zu Tage gefördert. In erster Linie sind dabei die Kenntnisse über die Ätiologie dieser Erkrankungen wesentlich bereichert worden, indem es geglückt ist, für eine grosse Zahl derselben die eigentlichen Krankheitserreger aufzufinden und uns mit den morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten derselben vertraut zu machen. Damit war aber auch die Möglichkeit gegeben, die Bekämpfung dieser, das Menschengeschlecht in nicht geringem Grade gefährdenden Seuchen ernstlich und in durchaus anderer Weise als vorher in Angriff zu nehmen. Ich erinnere hier an die bedeutungsvolle Stelle aus Koch's Rede (155). Er sagt: „Wir richten unsere Massregeln nicht mehr, wie bisher im Dunkeln tappend, gegen einen unbekannten Feind, sondern gegen einen solchen, dessen

Eigenschaften wir kennen, so dass wir im Stande sind, ihn zu erreichen und an seiner schwächsten Stelle zu treffen.“ Denn nachdem man erst die einzelnen Feinde kennen gelernt und durch ausgiebige Heranziehung des Experimentes an Tieren, wenn nicht die gleichen, so doch die beim Menschen beobachteten mehr oder weniger ähnlichen Krankheitsprozesse erzeugt hatte, konnte man weiterhin daran gehen, die letzteren in systematischer Weise therapeutisch zu beeinflussen, und die dabei gewonnenen Erfahrungen für die menschliche Pathologie zu verwerten. Freilich sind die zu diesem letztgenannten Ziele führenden Pfade keineswegs einfach, sondern recht verschlungen und es hat der jahrelangen, mühsamen und vereinten Arbeit hervorragender Forscher, an ihrer Spitze R. Koch, daneben Behring, Buchner, Brieger und Ehrlich u. a. bedurft, um uns in dieser Beziehung einen guten Schritt vorwärts zu bringen. Von grosser Bedeutung war hierbei die gleichfalls experimentell festgestellte Tatsache, dass nicht so wohl die Anwesenheit der einzelnen Krankheitserreger, der korpuskulären Elemente für den tierischen Organismus verhängnisvoll ist, sondern dass es teils die von den Bakterien erzeugten Stoffwechselprodukte, teils die an die Substanz der einzelnen Bakterienleiber gebundenen Stoffe sind, welche als ausserordentlich intensive, den tierischen Organismus in hohem Masse schädigende Gifte aufgefasst werden müssen.

Eine derjenigen akuten Infektionskrankheiten, über welche die moderne Bakteriologie in dem eben angedeuteten Sinne den wesentlichsten Aufschluss gebracht hat, ist der Unterleibstyphus.

Die Untersuchungen von Klebs (151), Eberth

(62), R. Koch (154), Meyer (219) und vorzüglich von Gaffky (92) lassen darüber keinen Zweifel mehr aufkommen, dass der typhöse Prozess durch einen Bazillus hervorgerufen wird, der sich sowohl durch seine morphologische Form und Anordnung, wie auch durch sein Verhalten gegenüber den verschiedenen Nährböden von manchen anderen Bazillen auszeichnet. Es war ferner als ein grosser Fortschritt zu bezeichnen, dass es dem Simonds und E. Fraenkel (305) gelang, gelegentlich der grossen Typhusepidemien des Jahres 1885, den bis dahin nicht geführten Nachweis zu erbringen, dass sich der Typhusbazillus auch gewissen Tierarten gegenüber „pathogen“ erweist. Diese Versuche sind nach den Untersuchungen der oben genannten Autoren von einer grossen Reihe von Forschern, so z. B. von A. Fraenkel (82), C. Seitz (302), Sirotinin (309) u. a. bestätigt und in mancher Beziehung erweitert worden. Die Frage von der ätiologischen Bedeutung des Typhusbazillus wurde bis zu einem gewissen Grade zum Abschluss gebracht, denn alle diese Arbeiten, welche die Untersuchung, Züchtung und Uebertragung dieser Bazillen bezweckten, brachten einerseits die Überzeugung, dass „der Abdominaltyphus durch die Einwanderung dieser Bakterienart erzeugt wird“, und andererseits dürfte kaum von berufener Seite über die ursächliche Beziehung des Typhusbazillus zum Abdominaltyphus Zweifel erhoben werden, weil die drei Koch'schen Forderungen, die an die Typhusbazillen gestellt waren, sich glänzend erfüllt haben, denn:

a) man hat sie regelmässig bei Typhus gefunden,
b) es ist gelungen sie rein zu züchten und
c) es hat sich endlich noch herausgestellt, dass

die Übertragung auf den gesunden Menschen Typhus hervorruft.

Nachdem wir einen kurzen Überblick über die geschichtliche Entwicklung der Lehre vom Typhus abdominalis gegeben haben, wollen wir den Erreger selbst, den Bacterium typhi, näher betrachten und dabei die verschiedenen im Laufe der Jahrzehnte angewandten Untersuchungsmethoden näher erörtern, welche dazu beitragen sollten, den Erreger im lebenden Organismus und im Se- und Exkrete der typhuskranken Menschen nachzuweisen.

Bakterium Typhi.

Mit der Entdeckung des Typhusbazillus durch Koch bezw. Eberth schien die so sehr erwünschte Sicherheit in der Diagnosestellung des Abdominaltyphus gewährleistet. Wie bekannt, wurde diese Hoffnung grösstenteils nicht erfüllt. Die ungeahnten Schwierigkeiten, mit welchen bisher trotz der eifrigsten Bemühungen der Bakteriologen sowohl der sichere Nachweis des Typhusbazillus wie die sichere Identifizierung desselben verknüpft waren, wurden nicht nur von vielen, welche mit der Bakteriologie weniger Fühlung haben, schmerzlich empfunden, sondern auch von manchen, welche diesem Zweige der Wissenschaft näher getreten waren, als eine recht mühsame und schwierige Aufgabe angesehen. Es hat sich herausgestellt, dass die Typhusbazillen in verschiedenen Medien, wie z. B. im Wasser, im Boden, in den Darmentleerungen, auf fäkal-beschmutzter Leib- und Bettwäsche mit vielen anderen Mikroorganismen zusammen vorkommen und nicht wenige derselben in ihrem morphologischen und biologischen Verhalten einander sehr ähnlich sind.

Es war daher aus praktischen und theoretischen Gründen durchaus notwendig, eine Methode zu besitzen, die es ermöglichte, den Typhusbazillus isoliert von den ihn begleitenden Bakterien auf eine leichte, bequeme Art, schnell und sicher nachzuweisen. Denn gerade durch den sicheren Nachweis des Typhusbazillus in den einzelnen Organen werden wir vollkommen in den Stand gesetzt, einen Krankheitszustand als zum Abdominaltyphus gehörig mit einer Sicherheit zu bezeichnen, wie dies nur noch bei einzelnen Krankheiten, so der Tuberkulose, der Cholera, der Pneumonie etc. der Fall ist und vor der Entdeckung des Typhusbazillus zu den Unmöglichkeiten gehörte.

Da einerseits die Darmaffektionen bei dem Abdominaltyphus nicht immer da zu sein pflegten und man andererseits manche klinische Symptome resultatlos suchte, so war von vornherein einleuchtend, dass die einzige Berechtigung, eine Krankheit als „Typhus abdominalis" anzusprechen nur dann gegeben war, wenn es möglich wurde, den spezifischen Erreger irgendwie nachzuweisen, da eben alle anderen Befunde (klinische wie anatomische) täuschen konnten. Es ist daher nicht wunderzunehmen, wenn bis zum Jahre 1895 bereits 700 Arbeiten von den verschiedenen Autoren veröffentlicht wurden, welche sich alle damit befasst haben, die Differenzierung der Typhusbazillen von den ähnlichen Mikroorganismen zu erleichtern. Aber trotzdem genügten dieselben, wie aus den Kritiken von Loesener u. a. hervorgeht nicht im mindesten den an eine derartige Methode zu stellenden Anforderungen.

Worin bestanden diese Schwierigkeiten? Weshalb sind die Resultate der fruchtbringenden Forschungen beinahe zu Wasser geworden?

Die Schwierigkeit liegt, wie oben zum Teil angedeutet wurde, in der Unterscheidung der Typhusbazillen von anderen Bakterien, welche im mikroskopischen Aussehen und im Wachstum auf Nährböden ihnen ähnlich sind, deren es viele gibt, und welche häufig vorkommen. Daher war es klar, dass eine scharfe, recht sinnfällige Scheidung des Typhusbazillus von seinen konkurrierenden Bakterien am Platze wäre.

Man hat anfangs als differential-diagnostisches Hilfsmittel die biologisch-chemischen Reaktionen des Typhusbazillus in Betracht gezogen um anscheinend identische Organismen mit Leichtigkeit unterscheiden zu können. Man war der Meinung, dass das äussere Aussehen des Typhusbazillus (ein bewegliches Kurzstäbchen) und sein Verhalten der Gelatine und Anilinfarbstoffe gegenüber (die Typhusbazillen wachsen auf Nährgelatine gezüchtet, in Form eines grauweissen, oberflächlichen, häutigen Belags, ohne dabei den Nährboden zu verflüssigen oder in die Tiefe desselben einzudringen; sie nehmen Anilinfarbstoffe langsam an) genügen, um sie mit Sicherheit als Typhusbazillen anzusprechen. Später hat sich aber herausgestellt, dass diese Eigenschaften eine ganze Reihe von Mikroorganismen besitzen und es war dadurch festgestellt, dass diese Merkmale für Bacterium typhi nicht spezifisch sein können. Von Gaffky wurde dann als entscheidendes Merkmal und als eine wichtige biologische Eigentümlichkeit der Typhusbazillen, das Verhalten derselben der Kartoffelkultur gegenüber, angegeben: der Typhusbazillus bildet ein dem Auge nicht sichtbares, dünnes, die ganze Kartoffeloberfläche einnehmendes Häutchen. Nach Gaffky ist diese Art des Wachstums patho-

gnostisch und charakteristisch, „sie hat bisher die Typhusbazillen von allen ähnlichen Organismen leicht unterscheiden lassen.“ Auch der Glaube an diese Erscheinung war erschüttert, nachdem es E. Fraenkel und Simonds gelungen war zu konstatieren, dass es (nicht näher bezeichnete) Kartoffelsorten gibt, auf denen der Typhusbazillus nicht in dieser typischen Weise wächst.

Man musste daher auch von diesem Merkmale des Typhusbazillus absehen und sich zu einer Methode wenden, welche präzis die Unterscheidung des Typhusbazillus ermöglichen konnte. So entstand

die Lehre von Nährböden,

welche heute noch für die Differentialdiagnose eine eminente Rolle spielt. Von der Überlegung ausgehend, dass die Lokalisation der Typhusaffektionen sich im Darme abspielt, war man zunächst bestrebt, die Typhusbazillen in dem Darminhalt und in den mit den Dejektionen der Typhuskranken verunreinigten Medien in der Umgebung des Menschen, in dem Boden und dem Wasser nachzuweisen. Da die Typhusbazillen in dem Faeces und in den Medien der Umgebung mit allen möglichen Mikroorganismen, ganz besonders mit den ihnen so ähnlichen Mikroorganismen der Coligruppe vergesellschaftet vorkommen, so war die erste Aufgabe, solche Nährböden zu finden, welche die Unterscheidung dieser Mikroorganismen von Typhusbazillen leicht ermöglichte. Dabei mussten zwei Anforderungen an solche Nährböden gestellt werden:

1. sie mussten entweder solche Nährsubstanzen enthalten, welche die Entwicklung der Typhusbazillen, wie auch der anderen konkomitierenden Organismen

unterstützen, aber gleichzeitig die Typhusbazillen zur charakteristischen Kolonieenbildung bringen,

2. oder diese Nährböden mussten von vornherein die Entwickelung der konkomitierenden Organismen hemmen oder schwach gedeihen lassen, die Typhusbazillen dagegen zur vollen Entwicklung bringen.

Wie weiterhin ersichtlich wird, war diese Aufgabe gar nicht so leicht zu lösen wie es anfangs schien; es bedurfte Jahrzehnte mühsamer Arbeit, bis man einigermassen diese Bedingungen erfüllen konnte.

Chantemesse und Widal (37) hatten angegeben, dass eine Nährgelatine, welche 0,2 % Carbolsäure enthält, zur Feststellung des Typhusbazillus benutzt werden kann, da auf solchen Nährböden die Entwicklungsfähigkeit der eingesäten Typhusbazillen nicht gestört, während die Entwicklungsfähigkeit anderer Keime vernichtet wird. Diese Angabe wurde aber von Holz (127), Kitasato (150) u. a. nicht bestätigt. So konnte Holz feststellen, dass bei einem Zusatz von 0,1 % Carbolsäure zur Nährgelatine eine deutliche Entwicklungshemmung eintritt, ein höherer Zusatz die Entwickelung des Typhusbazillus gänzlich verhindert, während ein niedriger Zusatz von Carbolsäure keinen Einfluss auf das Gedeihen anderer Mikroorganismen ausübt.

Thoinot (326) hat die Mischung von 500 gr. des zu untersuchenden Wassers mit 20 Tropfen reiner Carbolsäure empfohlen. Es hat sich auch diese Methode, wie aus den Kritiken des Holz hervorgeht sich nicht als einwandfrei erwiesen.

Die Methode von O. Riedel und Wolffhügel (272) beruhte darauf, durch Zusatz von Jodtrichlorid zu einer Nährgelatine die konkomitierenden Bazillen

in der Entwicklung zu hemmen und die Typhusbazillen in der Entwickelung zu unterstützen. Durch die Holz'schen Untersuchungen fand auch diese Behauptung ihre Bestätigung nicht.

Graucher und Deschamps (93) empfahlen die von Noeggerath angegebenen, durch bestimmte Anilinfarben gefärbten Nährböden zur Diagnoscierung des Typhusbazillus. Wie aus der genauen Untersuchung von Holz hervorgeht, wird die bei diesem Verfahren eintretende Entfärbung des Nährbodens durch die verschiedensten Umstände ausserordentlich beeinflusst, so dass es sich nicht empfiehlt, diese Farbenreaktion als differential-diagnostisches Merkmal anzusehen.

Im Hinblick auf den diagnostischen Wert der Kartoffelkultur bereitete sich Holz (127 u. 128) eine „Kartoffelsaftgelatine" mit einer Azidität, entsprechend 24—32 ccm Normalkali und einem weiteren Zusatz von 0,05 Carbolsäure zu dieser Kartoffelgelatine. Bei diesem Verfahren ist es notwendig, wie der Autor selbst empfiehlt, eine unzweifelhafte echte Typhuskultur zum Vergleiche bei der Hand zu haben. Über Nachteile dieser Methode spricht F. Löffler (190) folgendes: „Das Ideal eines Nährsubstrats" — sagt er — „hat sie (die Holz'sche Kartoffelgelatine) jedenfalls noch nicht erreicht weil sie die Entwicklung des Typhusbazillus ohne Zweifel stark behindert."

Uffelmann (335) hatte durch Zusatz einer gewissen Menge Zitronensäure und ausserdem durch einen weiteren Zusatz von Methylviolett im Verhältnis von 1:40000 einen sog. sauren Methylviolettgelatine-Nährboden angegeben.

Kruse hat einen Nährboden angegeben, welcher sich aus einer mit 0,05 – 0,1 % Karbolsäure bezw. Salzsäure versetzte Nährgelatine herstellen lässt.

Wir kommen damit auf einen wichtigen Nährboden zu sprechen, dessen Leistungsfähigkeit sowohl in differential-diagnostischer Hinsicht, als auch in der Einfachheit der Herstellung, unzweifelhaft von Bedeutung ist und der wohl auch in Zukunft ein vorzügliches Hilfsmittel in den Laboratorien bleiben wird. Ich meine den

Elsner'schen Nährboden (70). Dieses, auf langwierigen, mühseligen Untersuchungen ausgearbeitete Verfahren besteht in der Verwendung eines mit Jodkali kombinierten Nährbodens behufs Entwickelung des Typhusbazillus (neben dem nicht ausschaltbaren Bakterium coli). Man verfährt dabei am besten in der Weise, dass man gewöhnliche Gelatine mit einem Kartoffelauszug ($^1/_2$ kg auf ein Liter Wasser) zusammen kocht, ihr durch Zusatz von Normalnatronlauge den von Holz (128) bestimmten Säuregrad gibt, filtriert und sterilisiert. Im Bedarfsfalle versetzt man diese Gelatine mit 1 % Jodkali; in die Mischung impft man hinein und giesst die nötigen Platten. Über die Rolle des dabei verwendeten Jodkaliums spricht L. Brieger (27) folgendes aus: „Eine Laune des Zufalls ist es wohl nun, dass gerade das Jodkalium in Kombination mit bestimmten Nährböden gegenüber den meisten Bakterien entwickelungshemmend wirkt und somit gerade dem Typhusbazillus, geschützt vor der Überwucherung seiner Konkurrenten, ein sicheres, wenn auch langsames Wachstum gestattet. Diese Methode gestattet, wie aus den Untersuchungen von Lazarus (178), Brieger u. a. hervorgeht, nicht

nur innerhalb 48 Stunden unumstösslich die Diagnose auf Typhus abdominalis zu stellen, sondern auch einen drohenden Rezidiv trotz Nachlass des Fiebers frühzeitig durch dieses Verfahren zu entdecken durch den Nachweis des Typhusbazillus in Dejektionen. Diese Methode bedeutet unzweifelhaft einen grossen Fortschritt; aber auch sie ist nicht absolut zuverlässig, wie aus den Untersuchungen verschiedener Forscher hervorgeht: trotz ihren Vorzügen vor allen vorher besprochenen Methoden, konnte sich das Elsner'sche Verfahren in den Kliniken ebenfalls nicht einbürgern, weil erstens die Kolibakterien, dieser Hauptkonkurrent des Bakterium typhi, auf diesem Nährboden schneller und üppiger aufwuchsen als die Typhusbazillen; und zweitens diese Züchtungsart von Bakterium typhi darin bestand, dass die Kolonien der Typhusbazillen stets langsamer sich entwickelten als die der Kolibakterien und deshalb von Kolikolonien, deren Entwicklung sich etwas verzögert hatte, kaum zu unterscheiden waren.

Über die Methode von Piorkowski (262) (Harngelatine) ist nur zu sagen, dass dieselbe, so wertvoll sie ist, nicht absolute Sicherheit zu gewähren vermag.

Das Prinzip des von Wurtz angegebenen Verfahrens bestand darin, dass auf dem mit Laktose versetzten und durch Lackmus blau gefärbten Nährboden, die Kolibakterien durch Vergärung des Milchzuckers die Säurebildung hervorrufen und dadurch die Kolonien desselben rot erscheinen, während die Typhusbazillen dieser Fähigkeit entbehren und dadurch keine Farbenänderung des Nährbodens verursachen.

Weiter gelang es v. Drigalski und Conradi am Koch'schen Institut diese Methode durch geeig-

nete Modifikation noch wertvoller und vollkommener zu gestalten, indem sie zur Erzielung zuverlässiger Unterschiede ein für das Wachstum der Typhusbazillen optimales Pepton — Nutrose — Milchzucker — Lackmus — Agar herstellten, dem sie dann noch Kristallviolett hinzugaben in der Menge von 1:100000 um durch diese Substanz die Entwicklung zahlreicher anderer Organismen auf dem Agar zu verhindern. Dass auch dieses Verfahren den vollen Anforderungen der Klinik nicht entsprach, beweisen die folgenden Worte von Loeffler: „Als das Ideal eines Verfahrens zum Nachweise von Typhusbazillen in Bakteriengemischen konnte daher das Verfahren von v. Drigalski und Conradi keineswegs angesehen werden."

Das Endo'sche Verfahren (71) beruht darauf, dass ein mit entfärbten Fuchsin getränkter Nährboden unter dem Einflusse der Stoffwechselprodukte des Bakterium coli die Farbe wiedererhält, während sie durch den Typhusbazillus nicht wieder hervorgebracht wird. Doch durch die sorgfältigen Untersuchungen von Ruata (287 und 288) hat sich herausgestellt, dass die leichte Zersetzbarkeit des Nährbodens infolge Unbeständigkeit der vom Fuchsin mit dem Natriumsulfit gebildeten Verbindung Endo's Verfahren nicht empfehlenswert erscheinen lässt.

Über den Loeffler'schen Malachitgrünnährboden (191) sagt Kiralyfi (148) folgendes: „Obwohl auf Malachitgrünnährboden zahlreiche Mikroorganismen, insbesondere Strepto- und Staphylokokken, Milzbrand- und Cholerabazillen in ihrer Entwickelung gehemmt werden, ist derselbe für Differenzierung des Typhusbazillus von verwandten Arten, insbesondere Kolibazillen, nicht zuverlässig".

Was den jüngst von Loeffler, Walter, Dibbelt und Wehrlin (192) angegebenen Malachitgrün — Safranin — Reinblau — Nährboden anbelangt, so gestattet uns derselbe nicht ein abschliessendes Urteil abzugeben, wegen noch nicht allseitig geprüfter Leistungsfähigkeit desselben. Nur so viel können wir jetzt schon sagen, dass das Verfahren, obwohl sehr umständlich, uns doch einen guten Schritt vorwärts bringt in der Differentialdiagnose des Typhusbazillus.

Ferner brauche ich nur der Vollständigkeit halber noch folgende Nährböden zu erwähnen, ohne dabei in die Einzelheiten derselben näher einzugehen.

Das Koffeinanreicherungsverfahren von Hoffmann und Ficker (125) bezweckt ein Zurückdrängen der Begleitbakterien bei der Untersuchung typhusverdächtigen Stuhles und Wassers und ist aufgebaut auf der Erfahrung von E. Roth (285), dass durch Zusatz von Trimethylxanthin (Koffein) zum Nährboden sich die Entwicklung und die Lebensfähigkeit des Bakterium coli vollständig hemmen lässt, während der Bakterium typhi gar nicht oder nur gering beeinflusst wird.

Die Malachitgrünbouillonmethode von Peabody und Praft (249), welche nach den Angaben der Verfasser das Wachstum der Koli, in geringem Grade der Typhusbazillen, nicht aber das vieler anderer Bakterien hemmen soll, hat sich ebenfalls nicht bewährt.

Während fast alle oben angegebenen Methoden bei der Bekämpfung des Abdominaltyphus bezweckt haben, den Nachweis des Typhusbazillus im Wasser und in umgebenden Medien, aber hauptsächlich in den Darmentleerungen zu erbringen, hat sich eine

neue Methode entwickelt, welche dahin zielt, eine Züchtung des Typhuserregers direkt aus dem Blute herbeizuführen. Obwohl die Wichtigkeit des Nachweises des Bakterium typhi in Dejektionen nicht unterschätzt werden darf, war andererseits von vielen der Zweifel erhoben worden und mit Recht, ob eine Frühdiagnose den Nachweis des Typhusbazillus aus den Darmentleerungen ermöglichen könnte. Ganz anders steht es mit dem Blute. Wenn nun auch bei Typhus an sehr verschiedenen Orten und in den aller verschiedensten Se- und Exkreten Typhusbazillen vorkommen, so hat man sich doch an solche Gebilde gehalten, in welchen Typhusbazillen am frühesten und regelmässigsten vorkommen, und dahin gehört ohne alle Frage vor allen das Blut. Die Untersuchung des Blutes auf Typhusbazillen erzielt meist, wie wir unten sehen werden, schon in den ersten Krankheitstagen einen ausschlaggebenden Befund.

Es musste wieder die Methode erdacht werden, welche es ermöglichte, die Züchtung des Typhusbazillus aus dem Blute herbeizuführen.

Die grundlegende Idee zu diesem neuen Verfahren hat zuerst Neufeld (235) gegeben, indem er gezeigt hat, dass von dem extravasalen Blute eines Typhuskranken antiseptische Wirkungen ausgehen, die nur dadurch unterdrückt werden können, dass man sie gleich verdünnt.

Wir wollen hier nur insoweit über Züchtungsverfahren aus dem Blute berichten, als es zum Verständnis notwendig ist, indem wir uns vorbehalten, die durch dieses Verfahren gewonnenen Resultate an einer anderen Stelle zu besprechen.

Die erste Züchtungsmethode des Typhusbazillus aus dem Blute verdanken wir dem hervorragenden italienischen Forscher des vorigen Jahrhunderts Castellani und dem genialen Entdecker des Paratyphusbazillus B, Schottmüller. Castellani (38, 39 u. 40) verfährt folgendermassen: von einem Typhuskranken entnimmt er einige Kubikzentimeter Blut aus der Vena mediana cubiti und lässt es in 5 bis 6 ca. 300 ccm Nährbouillon enthaltende Kölbchen einfliessen. Darauf werden die Kölbchen für 12 bis 14 Stunden bei Körpertemperatur gehalten. Zur weiteren Bestimmung werden die in der Bouillon sich entwickelten Keime auf die üblichen Nährböden überimpft und identifiziert. Schottmüller (299) dagegen mischt ungefähr 20 ccm Venenblut mit Agar und giesst das Gemisch in Platten aus.

Den angeführten beiden Methoden ist also gemeinsam, dass sie bei dem Typhuskranken durch sofortige Verdünnung des extravasalen Blutes die oben angeführte bakterizide Wirkung desselben herabzusetzen suchen. Das Verfahren der Herabsetzung der bakteriziden Eigenschaften des Blutserums bei der Methode von Schottmüller verdient insofern die Aufmerksamkeit, als die Colloid-Natur des Nähragars, wie es Conradi hervorhebt, die Wirksamkeit der bakteriziden Substanzen des Blutes abzuschwächen vermag.

Die von Doerr (55), E. Fraenkel und P. Krause (88), und von v. Drigalski (54) festgestellte Tatsache, dass die Gallenblase samt ihrer Galle einen vortrefflichen Nährboden für Bakterium typhi darstellt, ferner die vorzüglichen Experimente von Conradi (44), welche gezeigt haben, dass die Galle ein gerinnungshemmendes Agens darstellt,

gaben Conradi Veranlassung ein neues Verfahren (43), das sog. Anreicherungsverfahren mit Galle anzugeben. Conradi suchte bei Anlegung von Typhusbazillenkulturen aus dem lebenden Blute die bakterienschädigende Wirkung des Blutes durch die Verhinderung seiner Gerinnung zu eliminieren. Er benutzt ein 10 ccm gallehaltiges Röhrchen, in das 10% Pepton und 10% Glyzerin hinzugefügt werden. Galle dient hier, wie oben angedeutet ist, dazu, das Blut lackfarben zu machen. Damit wird erstens die relative Konzentration der keimschädigenden Antikörper im Serum vermieden und andererseits die Einschliessung der vorhandenen Keime in dem gerinnenden Anteil des Blutes unmöglich gemacht. Der Zusatz von 10% Pepton hatte den Zweck, die Erhöhung der gerinnungshemmenden und wachstumbegünstigenden Eigenschaften der Galle herbeizuführen; die 10% Glyzerin hatten die Aufgabe, die Entwicklung störender Saprophyten zu hemmen.

Später hat aber H. Kayser (146) die Methode von Conradi in der Richtung modifiziert und wohl vereinfacht, dass er 2,5 ccm Blut aus der mediana nur mit 5 ccm steriler Rindergalle ohne jeden Zusatz zusammenbrachte und diese Mischung auf 14—20 Stunden im Brutofen bei 37° stehen liess; bei Anwesenheit von Typhusbazillen werden sie nach Anreicherung auf Endo'schem Agar oder v. Drigalski — Conradi Nährböden leicht erkannt.

Wenn wir uns die Frage vorlegen, worauf dieser eigentümliche, gerinnungswidrige Einfluss der Galle einerseits, und die Anreicherung der Typhusbazillen in derselben andererseits beruht, so können wir auf Grund der Untersuchungen von Samson-Himmelstjerna (293) und Meyerstein (223) sagen, dass

die gallensauren Alkalien (glykochol- und taurocholsaures Natrium) diejenigen Bestandteile der Galle sind, welche die Koagulation des Blutes verhindern, und die gallensauren Salze diejenigen Substanzen darstellen, welche die bekannte Anreicherung der Typhusbazillen bedingen.

Damit bin ich mit meiner kurzen Besprechung der verschiedenen Nährböden zu Ende. Die Frage aber, welche von beiden Arten des Typhusnachweises: „im Stuhle oder im Blute", vorzuziehen ist, wollen wir später ausführlich erörtern.

Diagnose des Abdominaltyphus.

„Eine möglichst schleunige Diagnose ist die erste Vorbedingung für eine wirksame Bekämpfung des Typhus". Robert Koch (156).

Die ungemeine Bereicherung in der Kenntnis der Typhusdiagnostik und die ungewöhnliche Fülle einschlägiger Veröffentlichungen auf diesem Gebiete, hat meinen verehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Prof. Dr. von Leube veranlasst, mich aufzufordern, einige Typhusfälle sowohl vom rein klinischen als auch besonders vom bakteriologischen Standpunkte aus auf ihre diagnostischen Symptome hin zu untersuchen.

Wie ich in der Einleitung erwähnt habe, hat die Diagnose des Typhus abdominalis während des abgelaufenen Jahrhunderts eine grosse Veränderung erfahren. An Bestrebungen, um Hilfsmittel an die Hand zu geben, welche eine exakte Diagnose des Abdominaltyphus ermöglichen sollten, hat es natürlich von jeher nicht gefehlt und namentlich die neuere Zeit schien dazu angetan, die Differentialdiagnose wesentlich zu erleichtern. Wie bekannt, sind für

die Feststellung der Diagnose auf Typhus abdominalis eine grosse Reihe von Symptomen und Erscheinungen angegeben, welche jeder Arzt einigermassen berücksichtigen soll, sobald Verdacht auf Typhus besteht. Zu diesen Symptomen und Erscheinungen werden gerechnet:

A. Klinische Diagnose:

I. Inkubationsdauer
II. Der eigentliche Beginn der Erkrankung:
  a) typischer Beginn
  b) atypischer Beginn
III. Temperatur und ihr Verlauf
IV. Das Verhalten des Pulses
V. Nachweisbare Milzschwellung
VI. Das Auftreten der Roseola
VII. Besondere Beschaffenheit der Zunge
VIII. Abdominelle Erscheinungen:
  a) Obstipation
  b) Diarrhöe
  c) Aussehen des Stuhls
  d) Ileocökalschmerz und Ileocökalgeräusch (Gargouillement der Franzosen)
  e) Meteorismus.
IX. Albuminurie und die Ehrlich'sche Diazoreaktion
X. Russo'sche Methylenblaureaktion und Indikanreaktion
XI. Palmo-Plantarphänomen.

B. Hämatologische Diagnose (im engeren Sinne).

XII. Das Verhalten der roten u. weissen Blutkörperchen und des Hämoglobingehalts.
XIII. Das Blutbild.

bation) des Typhus, ist, im Gegensatz zu manchen anderen Infektionskrankheiten, keine ganz bestimmte.“ Und von Leube (181) fügt dazu: „In diagnostischer Beziehung hat die Aufstellung eines eigenen Prodromalstadiums überhaupt keinen Wert.“ Die sorgfältigen Untersuchungen von Hauenschild (117) an 200 Typhuskranken, giebt uns einen Anhaltspunkt für die Minimal- und Maximalgrenze der Inkubationszeit bei Typhus. Er konnte feststellen, dass man das Minimum der Inkubation bei Abdominaltyphus auf 4 Tage vielleicht sogar auf 1 Tag, und die Maximalgrenze auf 5—6 Wochen ansetzen kann.

Wenn wir noch die Frage erörtern wollen, woher diese Schwankungen der Inkubationsdauer bei den einzelnen Personen kommen, so können wir auf Grund der Untersuchungen von Wolff-Eisner und Laband (353) sagen, dass die Inkubation an die Funktion der Organe geknüpft ist, welche das Gift von der empfindlichsten Stelle, dem Zentralnervensystem, fernhalten. Solange die Organe hierzu mittels Bindung und Attraktion imstande sind, dauert die Inkubation an, und sie hört auf, sobald das Gift nach Passage der Filter an das Zentralnervensystem gelangt.

II. Der eigentliche Beginn der Erkrankung.

a) typischer Beginn.

Alle von uns beobachteten Kranken gaben eine allmähliche Entstehung der Krankheit an: die subjektiven Beschwerden bestanden in allgemeinem Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, grosses Durstgefühl, mehrfache Stuhlverstopfung, Kopfschmerzen; in einem Falle wechselte Appetitlosigkeit mit Zeiten von Heiss-

hunger ab. Seltener wurden Leibschmerzen, Hals- und Gelenkschmerzen, Erbrechen mit leichter Diarrhöe, Nasenblutung, Nackenschmerzen angegeben. Eine akute Entstehung der Krankheit konnten wir bei unseren Patienten nicht beobachten; die gleiche Beobachtung machte auch Liebermeister (185), welcher sagt: „Nur ausnahmsweise kommt es vor, dass die Krankheit (Typhus) plötzlich beginnt."

b) atypischer Beginn.

Dass in der differential-diagnostischen Beziehung das Vorkommen der atypischen Typhusfälle eine eminente Rolle spielt, braucht nicht besonders betont zu werden. Dass aber solche atypische Fälle zahlreich vorkommen können, welche unter ganz anderem Krankheitsbilde verlaufen, wie z. B. unter dem Bilde der Influenza, Sepsis etc. etc., darauf haben jüngst Rosin (282), Fürbringer und Wolff-Eisner aufmerksam gemacht. Da bei keinem von uns beobachteten Kranken atypischer Beginn des Typhus abdominalis zu konstatieren war, so wollen wir uns mit dieser kurzen Bemerkung begnügen und uns zu dem wichtigen Symptom des Abdominaltyphus, an die Temperatur und dem Verlauf derselben wenden.

III. Temperatur und ihr Verlauf.

Die Diagnose des Typhus abdominalis lässt sich mit ziemlicher Sicherheit aus dem Verlauf der Temperatur schliessen. Denn, wie die ausgezeichneten Feststellungen Wunderlich's (354, 355, 356 und 357) und Liebermeister gezeigt haben, ist der Verlauf der Temperaturkurve in den typischen Fällen, um welche es sich hier handelt, so charak-

teristisch, dass er sich für die Diagnose benutzen lässt.

Was zunächst die von uns beobachteten Fälle angeht, so hatten sämtliche Patienten am Tage ihres Eintritts in das Spital hohes Fieber, das in den einzelnen Fällen zwischen 38,5°—40,1° schwankte. In allen Fällen des typischen Verlaufs der Krankheit, war der Verlauf des Fiebers im Allgemeinen jenen Durchschnittsverhältnissen entsprechend, wie sie in den Lehrbüchern geschildert werden. Denjenigen Abschnitt des Fiebers, welchen Wunderlich als staffelförmigen oder treppenförmigen Anstieg bezeichnet hat, konnten wir bei keinem unserer Patienten beobachten, da derselbe gewöhnlich zu Hause durchgemacht wurde, überhaupt in der Regel sich der Beobachtung entzieht und mit der ersten halben Woche der Erkrankung zusammenfällt. Die Kranken suchen die Klinik, wie bekannt, nur dann auf, wenn das Fieber oder die sonstigen Nebenerscheinungen einen bedrohlichen Grad erreichen, und das fällt durchschnittlich mit der zweiten und dritten Woche der Erkrankung zusammen. Und so kamen zu uns die Kranken mit mehr oder weniger ausgesprochener febris continua verschiedener Dauer, dann einer Defervescenz in staffelförmigem Abfall.

Man hat sich vielfach bemüht, von der absoluten Höhe der Temperatur, sowie von der Dauer der febris continua, ja sogar von den Tagesschwankungen derselben eine Prognose abzuleiten. Aus der sorgfältigen Zusammenstellung zahlreicher Typhusfälle von Liebermeister (186) lässt sich ersehen, dass die Sterblichkeit eine um so grössere ist, je höher die erreichte absolute Temperatur war und je länger die febris continua anhielt.

Dieser Behauptung von Liebermeister können wir auf Grund unserer Untersuchungen nicht beistimmen. Obwohl die Zahl der von uns beobachteten Fälle so gering ist, dass dieselbe uns nicht gestattet, ein abschliessendes Urteil abzugeben, so können wir doch so viel sagen, dass auf Grund unserer Beobachtungen sich eine Prognose sowohl von der Höhe der absoluten Temperatur, als auch von der Dauer der febris continua nicht ableiten lässt. Wir sahen unter unseren Kranken einerseits solche, die bis 40,4° ja sogar in einem Falle 41,9° Temperatur aufwiesen und andererseits solche, bei denen die febris continua recht lange dauerte, aber trotzdem sind alle diese Kranken vollständig genesen. Allerdings ein Fall, welcher ad axitum kam, war durch eine lange anhaltende febris continua ausgezeichnet. Der exitus letalis war in diesem Falle aber nicht auf die Dauer der febris continua zurückzuführen, sondern derselbe ist eher die Folge einer schweren Komplikation (Dekubitus + Myocarditis infektiosa + käsige Nekrose des Muscul. rectus abdom.) gewesen.

Wir können ferner eine Prognose nur dann aussprechen, wenn die Fieberkurve nicht fragmentär, sondern in ihrem ganzen Verlauf vor uns liegt, und das ist nur dann der Fall, wenn der Typhus abdominalis vollständig abgelaufen ist. Daher hat Liebermeister recht, wenn er gleich nach seiner Behauptung sagt: „So wäre die Erkenntnis der Abhängigkeit der Prognose von der Höhe und der Dauer der Temperatursteigerung ein zweifelhafter Gewinn, wenn erst nach Ablauf der Krankheit das Material für die Beurteilung vorläge.“

Wenn wir hier einerseits das Alter und den

körperlichen Zustand der Kranken, und andererseits, was uns von grosser Wichtigkeit erscheint, die schwankenden Reaktionen des Organismus gegenüber der Infektionen berücksichtigen, wie sie die jüngsten fruchtbringenden Forschungen auf dem Gebiete der bakteriologischen und serologischen Untersuchungen zu Tage befördert haben, so müssen wir, streng gesagt, von einem Schema der Fieberkurve doch absehen. Wir stimmen recht gern Kühn (170) bei, wenn er sagt: „ . . . . Mehr wie je steht hier die Bedeutung der Individualität im Vordergrund. Es wäre daher verkehrt, die Diagnose in pedantischer Weise von einem besonderen Fiebertypus abhängig zu machen. Und ist letzterer vorhanden, so kann er doch noch während einer mehrtägigen Beobachtungszeit zur Verwechselung mit anderen fieberhaften Affektionen Veranlassung geben."

Die Temperaturkurve bietet uns gewiss das wichtigste Kriterium, ehe wir unsere definitive Entscheidung über die Diagnose abgeben, sie ist besonders bedeutungsvoll in den Fällen, in welchen einzelne andere wichtige Symptome fehlen. Aber leider kann eben dieses wertvolle Zeichen des Temperaturverlaufs erst relativ spät in seiner ganzen Bedeutung gewürdigt werden, so dass derselbe für die Frühdiagnose kaum in Betracht zu ziehen ist.

Wenn wir uns die Frage beantworten wollen, woher das Fieber kommt, so können wir auf Grund der zahlreichen Untersuchungen, welche noch heutzutage eifrig fortgesetzt werden, kaum ein abschliessendes Urteil abgeben. So viel steht aber fest, dass für die Erzeugung des menschlichen Fiebers in erster Linie die Bakterien und ihre

Tätigkeit, und erst in zweiter Stelle die darauf folgenden allgemeinen Körper- und Organveränderungen in Betracht kommen. Damit ist aber die Ursache des Fiebers nicht ganz aufgeklärt. Im Gegenteil, es gibt recht verschiedene Umstände, die das Fieber erzeugen können. Von diesen recht zahlreichen Faktoren erinnere ich an das Fieber nach subcutanen Frakturen, worauf zuerst Volkmann und Genzmer (341) und dann Grundler (110) aufmerksam gemacht haben. Ferner Temperatursteigerung bei grossen Blutergüssen [v. Bergmann und Angerer (13), Angerer (3) u. A.] (Resorptionsfieber), bei der stomachalen Zufuhr von 3- bis 1prozentiger Kochsalzlösung [Meyer (220)] ja sogar bei der Hysterie [Dippe (53)] und vielen anderen Krankheiten und Umständen. Es sei hier noch eine Arbeit von Vaughan, Wheeler und Gidley (338) erwähnt, welche sich damit befasst, die Entstehung des Fiebers zu erklären. Die Verfasser kommen zu dem Resultate, dass die Ursache des Fiebers in einem Übertritt von fremdem Eiweiss in die Blutbahn zu suchen sei. Hiebei wird es in einen giftigen und einen ungiftigen Eiweisskörper gespalten. Die Einwirkung des giftigen Spaltungsproduktes auf das Gewebe des Körpers ruft Temperatursteigerung hervor. Das fremde Eiweiss ist aber nicht einzig und allein bakteriellen Ursprungs, es entsteht auch, wenn durch chemische oder mechanische Einwirkung Gewebe zugrunde geht. Dieser weitere Standpunkt wurde seinerzeit von Buchner (31 und 32) und Krehl (166) vertreten, indem sie experimentell gezeigt haben, dass es möglich ist, aus den Mikroben mit Sicherheit Proteïne verschiedener Art zu gewinnen, welche bei Menschen

und Tieren Fieber hervorzurufen fähig sind. Dass die Frage aber damit auch nicht allseits erschöpft ist, beweist folgender Satz von Krehl (167): „Der Stand der Forschung gestattet gegenwärtig aber noch keine sichere Auskunft darüber, ob das wirksame Prinzip eiweissartiger Natur ist oder den Eiweisskörpern nur so fest anhaftet, dass man es vorerst noch nicht von ihnen abtrennen kann".

Ich habe ferner in der Literatur nach einer Erklärung gesucht, deren Beantwortung nicht uninteressant wäre. Das ist die Frage: Warum bei typischen Typhen mit einem Schlage die febris continua sich zuerst in remittirendes und dann in intermittierendes Fieber verwandelt. Die vorzüglichen Monographien und Lehrbücher, wie z. B. diejenigen von Curschmann (46), v. Strümpell, Hofmann (124) u. a. geben uns darüber keinen Aufschluss. Eine Arbeit von Th. Dunin (57) aus dem Jahre 1887 versucht uns eine Erklärung dieser doch merkwürdigen Erscheinung zu geben. Er führt die Umwandlung der febris continua in febris remittens und zuletzt in intermittens im Verlaufe des Typhus abdominalis auf die Anwesenheit von Kokken im Blute zurück, welche bald nur lokale Eiterung, bald ein mit pyämischem Charakter behaftetes Fieber hervorrufen. Der Abdominaltyphus in seinem gewöhnlichen Verlaufe wäre also nach Dunin eine sogen. Mischinfektion. Ob diese Behauptung zutreffend ist, wollen wir besser dahin gestellt sein lassen.

Wir kommen damit zu einem weiteren, sehr charakteristischen Symptome bei Typhus abdominalis, d. i.

IV. Das Verhalten des Pulses.

Eine bekannte Erscheinung der typhösen Erkrankung ist die relative Verlangsamung des Pulses. Der Puls zeigte bei den meisten von unseren Kranken eine relative Verlangsamung und meist auch Dikrotie. Obwohl der Puls bei sieben Patienten deutlich beschleunigt war, zeigte er im Gegensatz zu den meisten anderen fieberhaften Krankheiten in der Regel eine geringere Pulsfrequenz als man es nach der Höhe des Fiebers erwarten sollte. Ich habe bei den meisten Kranken bei einer Fieberhöhe von 40—41° einen Puls von 90—110 in der Minute konstatiert. Ausserdem ist zu bemerken, dass gewöhnlich nach einiger Dauer des Fiebers die Arteria radialis sich schlaff und weich anfühlt und dadurch ist der Dikrotismus des Pulses am deutlichsten wahrzunehmen.

Der relativen Verlangsamung des Pulses kommt bei der Diagnose des unkomplizierten Typhus abdominalis sicher eine gewisse Bedeutung zu. Man kann schon in der ersten Woche der Erkrankung dieses typische Verhalten des Pulses feststellen und dasselbe als Frühsymptom des Typus abdominalis ansehen. Dieses höchst charakterische Phänomen verliert seine diagnostische Bedeutung vollständig, sobald schwere Störungen des Allgemeinbefindens, wie z. B. Komplikationen, starke Blutungen u. dgl. das Krankheitsbild beherrschen. Dieses eigentümliche Verhalten des Pulses wird von anderen namhaften Autoren, wie Curschmann, v. Strümpell und v. Leube anerkannt. Kühn spricht sich über diese Verlangsamung des Pulses folgendermassen aus: „ . . . Ist aber der Puls deutlich verlangsamt im Vergleich

zur Temperatur, so haben wir ein wichtiges differential-diagnostisches Mittel zur Verfügung, welches namentlich bei der Unterscheidung von anderen mit hohen Pulszahlen einhergehenden Infektionen, wie Scharlach und Pneumonie, von der grössten Bedeutung ist.“

Aus dieser unzweifelhaft feststehenden Regel gibt es aber Ausnahmen: Roger (277), Curschmann, Roemheld (275) u. a. haben darauf aufmerksam gemacht, dass die relative Langsamkeit des Pulses bei jüngeren Kindern und bei älteren schwächlichen Individuen sehr selten zur Entwickelung kommt; dieselbe hat auch Quadrone (264) bei anämischen weiblichen Personen konstatiert.

Das Verhalten des Pulses gibt einen Anhaltspunkt für die Prognose des Typhus abdominalis und zwar in dem Sinne, dass die andauernden höheren Pulszahlen im Verlaufe des Typhus auf eingetretene Komplikationen hinweisen, während sie am Beginn der Erkrankung als ein bedrohliches Zeichen der Herzschwäche angesehen werden. Ferner deutet das plötzliche Ansteigen des Pulses und Sinken der Temperatur auf Kollaps hin. Wir können im allgemeinen sagen, dass das gleichmässige Auf- und Absteigen dieser Puls- und Temperaturkurven prognostisch viel besser ist, als wenn diese Kurven divergieren oder besonders wenn sie sich kreuzen. Curlo und Goggia (45) leiten aus der Erregbarkeit des n. vagus die Prognose ab. Sie stellen fest, dass die Typhotoxine einen besonderen Einfluss auf die Herzinnervation habe, namentlich auf den Vagus. Die Erregbarkeit des letzteren ist als ein Zeichen dafür

anzusehen, dass der nervöse Apparat in gutem Zustande ist. Daraus folgt der Schluss, dass die Abnahme der Pulsfrequenz als ein prognostisch günstiges Zeichen zu betrachten ist.

Was die Ursache der relativen Verlangsamung des Pulses anbelangt, so gilt noch heute die seinerzeit von Liebermeister angeführte Hypothese, welche dieses Phänomen auf eine durch die Typhustoxine hervorgerufene Reizerscheinung des Zentralnervensystems, speziell der Medulla oblongata, zurückführen lässt. Curschmann bestätigt diese Hypothese, indem er als Analogieerscheinung die Gallensäurewirkung bei Ikterus in's Feld führt, welche ja bekanntlich dieselbe Reaktion von der Seite des Herzens auslöst.

Was die Dikrotie des Pulses anbetrifft, welche ja von den Meistern der Pulsdiagnostik ebenfalls als Attribut des Typhus abdominalis angesehen wurde, wird heute derselben von vielen Autoren kaum eine grosse Bedeutung beigemessen und mit Recht. Wenn wir uns das Zustandekommen des Dikrotismus vergegenwärtigen, so müssen wir fasst bei jeder fieberhaften Krankheit diese Erscheinung erwarten. Mit Recht sagt v. Leube: „Die Dikrotie hat bei weitem nicht die diagnostische Bedeutung, die ihr gewöhnlich zuerkannt wird, da sie sich auch bei allen möglichen anderen fieberhaften Infektionskrankheiten findet".

Wie aus den oben angeführten Tatsachen hervorgeht, spielen die Puls- und Temperaturkurven bei der Beurteilung des Krankheitszustandes unzweifelhaft eine grosse Rolle und sind von grosser Wichtigkeit. Diese Tatsache gewinnt noch mehr an Bedeutung, wenn man diese beiden Kurven mit

einer dritten Kurve in Vergleich zieht, welche „die feinste biologische Reaktion des Organismus“ darstellt, und das ist die Leukocytenkurve. Wir werden unten auf diese recht gute Methode, bei dem Vergleiche der Puls-, Temperatur- und Leukocytenkurven zu sprechen kommen.

V. Nachweisbare Milzschwellung.

Milzschwellung war bei allen unseren Patienten durch Perkussion nachweisbar. Durch Palpation konnte das Perkussionsergebnis in neun Fällen gesichert werden. Als Entstehungszeit des Milztumors wird von manchen Autoren, wie z. B. v. Romberg (281) das Ende der ersten und der Anfang der zweiten Krankheitswoche angegeben.

Was die diagnostische Verwertung des Milztumors zur Feststellung des Typhus abdominalis anbelangt, so wird der seinerzeit von dem alten Meister Wunderlich ausgesprochene Satz, „Ich habe niemals einen Fall von Typhus gesehen, bei welchem die Milzvergrösserung nicht während des Lebens bei genügender Untersuchung nachgewiesen werden konnte“, von neuen ebenfalls in der Diagnose tüchtigen Forschern einigermassen eingeschränkt.

Abgesehen davon, dass einerseits die Milzschwellung auch aus anderen Ursachen, wie z. B. infolge der Polycythämie [Türk (332)], Hämoglobinämie, Leukämie, Pseudoleukämie, Malaria, Miliartuberkulose, septischen Erkrankungen u. dergl. entstehen kann, und andererseits dieselben in 20—25% der Fälle (Curschmann) und 10% [Leube und Jez (137)] vermisst wird, so wird seine klinische Unzuverlässigkeit bei negativem Befund klar.

Eine prognostische Bedeutung scheint einem palpablen Milztumor bei Typhus abdominalis nicht zuzukommen, da sowohl schwere als gerade auch die leichtesten Fälle einen solchen aufweisen.

Was die Ursache der Anschwellung der Milz anbelangt, so ist dieselbe wahrscheinlich der Ausdruck des infektiösen Prozesses, welcher sich im Innern der Milzgewebe abspielt.

VI. Das Auftreten der Roseola.

Alle unsere Kranken zeigten am Tage der Aufnahme in die Klinik deutliche Roseolaeruptionen in der oberen Bauch- und unteren Brustgegend. Der Versuch, über den Tag des Eintretens der Roseola bei den einzelnen Kranken einen Aufschluss zu erhalten, stösst auf Schwierigkeiten, weil das erste Auftreten der Roseolen von Seiten der Patienten nicht genügend beachtet wird.

Was das zeitliche Auftreten der Roseolen im allgemeinen anbelangt, so sind die Meinungen über dasselbe seitens der Forscher fast die gleichen. Dasselbe fällt nach Angaben von v. Leube, v. Strümpell, Sahli (291), Curschmann in die zweite Hälfte der ersten oder um die Mitte der zweiten Krankheitswoche (6—10 Tage); aber dass dieselbe auch früher (in 2—4 Krankheitstagen oder vor dem 6. Krankheitstage oder am 5. Tage usw.) auftreten kann, beweisen uns die Beobachtungen von Curschmann, Murchison (231), Louis (197) u. a. Nach Hünermann (131) tritt die Roseola 24 Tage nach der Infektion auf.

Während v. Leube sie im vierten Teile der beobachteten Fälle, Henoch (119) in 5%, Kühn in

15% ihrer Fälle vollkommen vermissen, will Eichhorst (69) Typhus abdominalis ohne Roseolen, so weit es sich um frische Erkrankungen handelt, unter mehr als 2000 Kranken niemals gesehen haben; auf der anderen Seite betont Sahli, dass die Roseolaflecke während der ganzen Dauer eines Typhus fehlen können. Sicher ist eines, und das wollen wir besonders hervorheben, dass das Auftreten der Roseolen im höchsten Masse von verschiedenen Umständen abhängig ist, wie z. B. vom Alter der Individuen, von der Reaktionsfähigkeit des Organismus und nicht minder von dem Grade der Infektion. Curschmann hat vollkommenes Fehlen desselben bei leichteren und abortiv verlaufenden Typhen mehrmals beobachtet. Ferner fehlt die Roseola oft bei älteren Leuten.

Angesichts dieses verschiedenen Befundes der Roseolen sind doch die Meinungen über die diagnostische Bedeutung derselben fast die gleichen. Während Curschmann sie „eine bedeutungsvolle, spezifische Erscheinung des Typhus abdominalis“ ansieht, spricht v. Leube folgenden Satz aus: „Finden sich dagegen auch nur einige wenige zweifellose Roseolen im Epigastrium, so ist dies für mich das wichtigste Unterstützungsmittel für die Diagnose des Typhoids.“

Indem auch wir das Auftreten der Roseolen allen bisher besprochenen Symptomen voransetzen, stimmen wir vollständig in den Meinungen der oben genannten namhaften Forscher überein, und fügen dazu: Wenn die Roseolen an typischen Körperstellen (oberer Bauch- und unterer Brustgegend) gut zur Entwickelung kommen, so sind sie unzweifelhaft das Attribut des

Abdominaltyphus und ausschlaggebend für die Diagnose desselben.

Wenn wir mit einigen Worten auf die Ursache des Auftretens der Roseolen eingehen wollen, so können wir sagen, dass die seinerzeit von Neuhaus (236) angeführten Vermutungen, es könnten die Roseolen durch Embolien der Typhusbazillen in die Hautgefässe entstanden sein (die positiven Befunde der Typhusbazillen in den Roseolen sprachen dafür), wurden durch die sorgfältigen Untersuchungen von E. Fraenkel (86) widerlegt, indem es ihm gelungen war nachzuweisen, dass den Aufenthaltsort der Typhusbazillen nicht die Blutgefässe der Haut, sondern die Lymphräume derselben darstellen.

Man hat ferner versucht, das Auftreten der Roseolaeruptionen mit der Bildung der Agglutinine im Blute von Typhuskranken in Zusammenhang zu bringen. Ob solcher Zusammenhang annehmbar wäre, wollen wir dahingestellt sein lassen.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass Neumann (237) seinerzeit auf den Zusammenhang zwischen der Bildung der typhösen Herde in den Nieren und dem gleichzeitigen Auftreten der Roseolen aufmerksam gemacht hat, und sich beide Faktoren ihm insofern von einander abhängig zeigten, dass er bei dem Vorhandensein starker Roseola, auch stets reichlich Nierenherde fand. Diese Beobachtung führt ihn zu dem folgenden Schlusse: „Die Bazillen dürfen nicht eher im Harn zu erwarten sein, als bis die Roseolaeruption aufgetreten ist.“

VII. Besondere Beschaffenheit der Zunge.

Bei allen unseren Patienten fand sich bei der frühzeitigen Aufnahme in das Spital das von Wun-

derlich angegebene charakteristische Aussehen der Zunge: Trockenheit, Röte, Glätte und Zittern derselben. Wenn Patienten aber später in die Klinik aufgenommen wurden, so hatte die Zunge die gleichmässige Rötung, ein charakteristisches Aussehen, welches u. a. von v. Leube mit einem Stück rohen Fleisches verglichen wurde.

Die Ursache dieser Erscheinung ist in gastrointestinaler Störung und in der Rückstauung der Lymphe einerseits, und in dem apathischen Zustande des Patienten, in der Fieberhitze andererseits zu suchen.

Indem Curschmann auf das Aussehen der Zunge keinen diagnostischen Wert legt, will v. Leube „demselben entschieden grösseren diagnostischen Wert" beimessen.

VIII. Abdominelle Erscheinungen.

a) Bezüglich der Ausleerung sei folgendes bemerkt: Im Anfange der Erkrankung war bei 6 Patienten hartnäckige Obstipation in der Anamnese zu bezeichnen, welche zu Hause zum Teil durch Einläufe, zum Teil durch Medizin bekämpft werden musste; bei einigen Kranken hielt sogar diese Erscheinung in auffälliger Weise während ihres Spitalaufenthaltes an, sodass von Zeit zu Zeit Glyzerineinläufe vorgenommen wurden, um den regelmässigen Stuhlgang zu besorgen.

b) Diarrhöen mässigen Grades sind 4mal in der Anamnese angegeben.

c) Das Aussehen des Stuhles war bei allen elf Patienten im späteren Verlauf des Typhus recht charakteristisch: dünnflüssig, erbsenbreiartig, von hellgelber Farbe.

d) Ileocökalschmerz und Ileocökalgeräusch waren nur je 2mal zu konstatieren.

e) Meteorismus wurde bei fünf Patienten festgestellt.

Irgend ein besonderer diagnostischer Wert kommt dieser abdominellen Erscheinung nicht zu, weil „die klinischen Symptome von Seiten des Darmkanals nur ausnahmsweise in den Vordergrund der Krankheit treten“ — sagt v. Strümpell.

IX. Albuminurie und Ehrlich'sche Diazoreaktion.

a) Albuminurie.

Die Albuminurie wurde bei 9 unserer Kranken zu wiederholten Malen gefunden und nur bei einem davon ergab die mikroskopische Untersuchung Cylinder von hyaliner und epithelialer Natur, die bald wieder verschwanden. Schwere Formen von Nephritis haben wir nicht beobachtet. Damit stimmen auch die Beobachtungen von Didon (51), welcher fast bei jedem Typhuskranken zeitweise Albumin im Urin nachzuweisen im Stande war.

Die Angaben über die Häufigkeitsverhältnisse der Albuminurie bei Typhus finden wir bei Fulson (91), welcher unter 152 Typhuskranken 46 mit Albuminurie beobachtete. Mygge (232) hatte in 72 Fällen von Typhus alle 2—3 Tage den Harn untersucht. Er fand 52mal Eiweiss im Harn. Griesinger, Murchison und Weil (346) berechnen übereinstimmend die Häufigkeit dieses Symptoms so, dass Albuminurie in jedem dritten Fall vorhanden ist. Rostoski (283) beobachtete dieselbe bei 346 Kranken 205 mal, das sind 59,2% der Fälle.

Das Entstehen der Albuminurie im Verlaufe des Typhus abdominalis ist auf das Fieber, oder auf Veränderung des Blutes, oder des Blutdruckes, oder auf direkte Einwirkung des Typhusgiftes auf die Nieren zurückzuführen. Dagegen erscheint das Auftreten von Harnzylindern schon als Übergang zur Nephritis, und ist durch pathologische Veränderungen der Nierensubstanz bedingt.

Eine besondere diagnostische Bedeutung kommt der Albuminurie bei Abdominaltyphus nicht zu, da sie bei allen möglichen Infektionskrankheiten auftritt.

b) Diazoreaktion.

Als noch die bakteriologischen Blut- und Fäcesuntersuchungen bei Typhus abdominalis kaum in der Entwickelung begriffen waren, und die serologischen Forschungen kaum noch die Gedanken der Forscher beunruhigten, war es freudig zu begrüssen, wenn neue Arbeiten in der Diagnosestellung bei Abdominaltyphus einen Fortschritt zu bringen versprachen. Denn bei den rapiden Fortschritten, welche die Medizin in Erkenntnis der Ursache der akuten Infektionskrankheiten machte, kann es uns nicht wundern, dass man Hand in Hand mit diesen Forschungen die präzise Diagnosestellung bei dieser Krankheit anstrebte.

Wenn man sich einerseits die geringen chemischen Harnreaktionen zur Zeit der Entdeckung der Diazoreaktion vergegenwärtigt — es waren bloss die Proben auf Eiweiss, Zucker und Gallenfarbstoff — und andererseits die Bestrebungen, um Hilfsmittel zu besitzen, eine Krankheit rasch und schnell zu

diagnostizieren, in das Auge fasst, so ist es wohl begreiflich, dass jede Vermehrung der diagnostisch verwertbaren und dabei praktisch bequem ausführbaren Harnproben jedem willkommen sein mussten.

Der geniale Forscher Ehrlich (63 und 64), wendet im Jahre 1882 seine Aufmerksamkeit einer neuen, von ihm entdeckten Farbenreaktion, der sogen. Diazoreaktion des Harns zu. Er benutzte die chemischen Eigenschaften der Diazokörper, die sich mit einer grossen Zahl von Körpern, insbesondere den Mono-, Di- und Polyphenolen, sowie den primären, sekundären und tertiären Mono- und Diaminen der aromatischen Reihe ohne weiteres zu Farbstoffen verbinden, zu seinen Versuchen am Harn Gesunder und Kranker. Da nun im Harn viele Stoffe der aromatischen Gruppe vorhanden sind, so lag es auf der Hand, die Diazokörper als Reagens im Harn zu prüfen.

Die Resultate der dabei erzielten Erfolge waren nach den ersten Angaben von Ehrlich sehr befriedigend, ja man kann sagen überraschend. Aus den 7000 einzelnen Untersuchungen des gesunden und pathologischen Harns leitet er folgende Schlüsse ab:

1. In normalem Harn tritt diese Reaktion niemals auf.

2. Nicht mit Fieber einhergehende Krankheiten rufen dieselben gleichfalls niemals hervor (Ausnahme bildet nach Ehrlich Phthisis pulmonum und vitia cordis mit Kompensationsstörungen).

3. Die febrilen Erkrankungen kann man nach ihrem Verhalten zur Diazoreaktion nach Ehrlich in 3 Gruppen einteilen:

a) Krankheiten, welche niemals die Reaktion liefern — kroupöse Pneumonie und Diphtherie.

b) Krankheiten, bei welchen die Reaktion bald positiv, bald negativ ausfällt — sie sind Erysipelas, Miliartuberkulose, Septikopyämie etc. etc. und endlich

c) Krankheiten, welche immer die Reaktion liefern; hierher gehören Typhus und Morbillen.

Auf Grund dieser sorgfältigen Untersuchungen hat Ehrlich auch die Prognose aus dem Ausfalle der Reaktion ableiten wollen:

Das Auftreten der Reaktion im Verlaufe der kroupösen Pneumonie deutet nach Ehrlich auf irgend eine Komplikation hin.

Bei akut verlaufender Phthisis pulmonum tritt die Reaktion konstant auf. Bei protrahiert verlaufender Phthise tritt sie nur zeitweise auf, wobei ihr Vorkommen stets mit einer Exacerbation der Krankheit verknüpft ist. Dabei kann auch das Fieber fehlen. Tritt bei einer nicht fiebernden Person die Reaktion auf und hält einige Zeit an, so muss man immer auf Phthise Verdacht haben.

Bei Typhus abdominalis findet sich, nach Ehrlich, die Reaktion in allen Fällen vor, und zwar vom 2.—6. Krankheitstage an; das Fehlen derselben zu dieser Zeit zieht die Diagnose in Zweifel. Wenn die Reaktion etwa am 8. Tage schwach ausgesprochen ist, so haben wir es mit einem leichten Verlaufe zu tun. Hält sich das Fieber auf ein und derselben Höhe, und wird dabei die Reaktion schwach oder verschwindet sie ganz und gar, so steht

für die nächsten Tage ein Sinken der Temperatur bevor. Tritt im Verlaufe des Typhus eine Temperaturerhöhung und zugleich eine Verstärkung der Reaktion ein, so haben wir es mit einem sich in die Länge ziehenden Krankheitsprozesse zu tun.

Das sind die Hauptpunkte der Ehrlich'schen Schlussfolgerungen.

Aber leider, wie es fast immer mit neuen Entdeckungen zu geschehen pflegt, werden die neuen Prinzipien durch Nachprüfungen anderer Forscher als untauglich, unanwendbar in der Diagnose verworfen oder, wie es meistens der Fall ist, die Angaben des betreffenden Entdeckers werden bestätigt, aber die dabei erzielten Resultate nach verschiedenen Richtungen eingeschränkt. Die letztere Tatsache trifft auch die neue Harnprobe von Ehrlich.

Bald nach den Veröffentlichungen dieser Arbeit von Ehrlich, hat sich an dieselbe ein lebhafter literarischer Streit geknüpft. Die Angaben von Ehrlich wurden zuerst von Penzoldt (253) und Petri (257) stark angegriffen. Diese bewährten Forscher fanden, dass die normalen Harne mit Sulfodiazobenzol häufig die Rotfärbung aufweisen. Noch mehr: Penzoldt erhielt bei kroupöser Pneumonie, wo ja nach Ehrlich gar keine Reaktion da sein sollte, manchmal ausgesprochene rote Farbe, welche noch schärfer war als im Harn von Typhuskranken. Der Schluss Penzoldt's war folgender: „Die Harnreaktion mit Diazobenzolsulfosäure unter Zusatz von Alkali beruht auf der Anwesenheit von Substanzen, welche in normalen und pathologischen Harnen vorkommen; sie tritt in

Krankheiten, auch in fieberhaften und insbesondere bei Typhus nicht in so charakteristischer Weise auf, dass sie mit Sicherheit von der Reaktion des Harnes Gesunder und fiebernder Kranker zu unterscheiden wäre und ist daher in diagnostischer Beziehung nicht verwertbar.“

Da die Literatur seit den Ehrlich'schen Publikationen über diesen Gegenstand schon erheblich angewachsen ist, so wollen wir zuerst die Resultate, die Ehrlich bei der Prüfung des Harns auf die Diazoreaktion erzielt hat an der Hand der in der Literatur andererseits bekannt gegebenen Veröffentlichungen vergleichen und dabei sehen, wie sich die anderen Forscher zu dieser Frage stellen.

Von vorneherein sind dabei zwei Parteien zu unterscheiden, die eine, welche ganz oder fast auf der Seite Ehrlich's stand und die andere hingegen der Diazoreaktion allen Wert absprach.

Beachten wir zuerst

1. Das Auftreten der Diazoreaktion im normalen Harne.

Die Untersuchungen von Petri, Penzoldt, Escherich (73), Goldschmidt (99), Georgiewsky (96), Lenhartz (180) und Brecht (24) geben darüber gewisse Schlüsse. Während Petri und Penzoldt auch bei Gesunden, wie oben bemerkt, diese Reaktion vorfinden wollen, sind die anderen genannten Autoren der Meinung, dass die Reaktion im Harn eines völlig gesunden Menschen niemals auftritt.

2. Das Auftreten der Reaktion bei afebrilen Kranken und das Vorhandensein derselben bei Phthisis pulmonum und bei Herzfehlern mit Kompensationsstörungen.

Was das Vorkommen der Reaktion bei nicht fiebernden Kranken resp. bei Vitia cordis und Phthisis pulmonum anbelangt, so fanden durch die zahlreichen Untersuchungen von Georgiewsky, Escherich, Lenhartz, Roessingh (276), Brecht, Penzoldt (254), Goldschmidt, Fini und Benini (78), Loevinson (194), Grundies (109), Cnopf (42), Holmgren (126), Junker (141) und Weisz (347) die Angaben von Ehrlich (65) ihre Bestätigung, d. h. bei akut einsetzenden afebrilen Krankheiten kommt die Reaktion fast nie vor und nur da, wo es sich um einen chronischen Krankheitszustand handelt (Herzfehlern, Hepatitis, Carcinoma ventriculi, spätere Stadien der Leukämie, Marasmus senilis, schwere Malaria cachexie, Nephritis, Diarrhöe, Lues) pflegt die Reaktion nur ganz ausnahmsweise und schwach aufzutreten.

3. Diazoreaktion bei Krankheiten, welche mit Fieber einhergehen:

a) Krankheiten, welche niemals die Reaktion liefern — das sind nach Ehrlich croupöse Pneumonie und Diphtherie.

Durch die Untersuchungen von Brecht und Penzoldt wurde zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass die Reaktion bei croupöser Pneumonie auch positiv ausfällt. Diese Angaben von Brecht und Penzoldt wurden später auch von Georgiewsky, Lenhartz und Roessingh bestätigt. Dabei betrachten die meisten oben genannten Autoren das

Auftreten der Reaktion im Verlaufe der croupösen Pneumonie als signum mali ominis. Bei Diphtherie trat die Reaktion hie und da auf.

b) Krankheiten, welche bald positive, bald negative Reaktion liefern — sie sind nach Ehrlich Erysipelas, Miliartuberkulose etc. etc.

Auch diese Angaben von Ehrlich wurden von den meisten der oben angeführten Forscher im grossen und ganzen bestätigt.

c) Die Krankheiten, bei welchen die Reaktion nach Ehrlich immer positiv ausfiel — sie sind Masern und Typhus abdominalis.

Um die Morbillen vorweg zu nehmen, wollen wir bemerken, dass Roessingh, Goldschmidt, Penzoldt, Müller (228) u. a. fanden, dass die Reaktion bei dieser Krankheit das einemal auftritt, das andremal nicht.

So kommen wir jetzt auf jene Krankheit zu sprechen, welche uns hier am meisten interessiert, und bei welcher das Auftreten und Verhalten der Reaktion nach den Angaben von Ehrlich bis zu einem gewissen Grade charakteristisch sein soll; das ist

Die Diazoreaktion bei **Typhus abdominalis.**

Was zunächst den Befund der Reaktion bei dieser Affektion anbelangt, so stimmen die Untersuchungen von Escherich, Penzoldt, Lenhartz, Goldschmidt und Brum (30) darin überein, dass die Reaktion bei dieser Erkrankung am häufigsten und regelmässigsten zu treffen ist, aber hie und da auch vollständig fehlen kann.

Wenden wir uns nun zu unseren Kranken. Über das erste Auftreten der Reaktion im Harne bei unseren Patienten können wir leider keinen Aufschluss geben, da unsere Typhuskranken erst am Ende der ersten Krankheitswoche oder in der zweiten, ja sogar manche noch später in das Spital eintraten. Bei denjenigen Patienten, welche am Ende der ersten und am Anfang der zweiten Woche zu uns kamen, konnten wir stets die Diazoreaktion nachweisen, mochte es sich um schwere oder leichtere Fälle handeln, mit hohem oder niedrigem Fieber. Wenn es sich um leicht verlaufende Fälle handelte, so blieb die Reaktion bis zum Ende der zweiten Woche bestehen und fiel gewöhnlich mässig stark aus. In solchen Fällen zeigte der Harn schon in der dritten Woche keine Reaktion mehr. Für diese unsere Beobachtungen sprechen auch die Untersuchungen von Rollenston (278), Peterson (255) u. a. In den mittelschweren Fällen erhielt sich die Reaktion durch die ganze zweite, dritte, ja sogar bis in die ersten Tage der vierten Woche. In den schweren Fällen blieb die Reaktion lange Wochen hindurch bestehen; hier konnten wir aber auch die höchst merkwürdige Tatsache konstatieren, die auch Wesener (348) in seiner Arbeit hervorhebt, dass an manchen Tagen ohne besondere Ursache die Reaktion ausblieb, dann wieder auftrat. Diese Fälle waren stets kompliziert: entweder durch Darmblutungen, oder Schwäche, Kollaps und Rezidive. In dieser Hinsicht sind vier unserer Fälle recht charakteristisch: bei einer Patientin, welche ad exitum kam, trat die Reaktion auf, nachdem sie vorher vollständig negativ sich erwies. Eine Patientin, welche eine Woche lang keine Reaktion aufwies, bekommt

Rezidiv; sofort tritt auch im Harne die Diazoreaktion auf. Zwei Kranke bekommen Darmblutungen mässigen Grades. Am folgenden Tage fällt die Diazoreaktion positiv aus, indem sie eine Woche lang negativ gewesen war. In den letzt genannten beiden Fällen blieb die Reaktion bis zur fünften und sechsten Woche bestehen.

Die Untersuchungen von Kühn und Suckstorff (320), Jez (138), auch Ehrlich, Barth (11), Pelze (251) und Gebauer (94) sprechen zu Gunsten unserer Beobachtung, indem auch diese Autoren feststellten, dass die Reaktion am Ende der ersten und am Anfange der zweiten Woche auftritt. Nach Sacquépée (290) verschwand die Reaktion normalerweise vor dem Rückgang des Fiebers, in der Regel 2—9 Tage vorher.

Wenn wir über die diagnostische Verwertbarkeit und die prognostische Bedeutung der Diazoreaktion sprechen wollen, so können wir etwa folgendes sagen:

Was zunächst die Unterstützung der Diagnose des Typhus durch die Reaktion anbelangt, so hat sie heute zweifellos viel von ihrer diagnostischen Bedeutung verloren, da sie für den Typhus abdominalis nicht streng spezifisch ist. Abgesehen davon, dass sie bei Typhusharn in $^1/_4$ der Fälle fehlen kann (v. Leube), ergibt sie auch bei einer ganzen Reihe anderer fieberhaften Krankheiten recht oft positive Resultate. Bei schweren Typhen kann sie auch hie und da fehlen (Curschmann). Ja sogar nach Einnahme verschiedener Medikamente, wie z. B. Opium, Phenol, Kreosot, Morphium, Kresol usw. kann der Harn eine der Diazoreaktion

ähnliche Reaktion geben, was bei der Stellung der Diagnose unbedingt zu berücksichtigen geboten ist. Sehr wichtig ist ferner der Umstand, dass die Diazoreaktion auch bei Miliartuberkulose positiv auszufallen pflegt, wo ja bekanntlich die Frühsymptome derselben identisch mit denen des Typhus sind — ein Beweis dafür, dass die Reaktion als differentialdiagnostisches Hilfsmittel bei Typhus abdominalis nicht herangezogen werden darf.

Unsere Erfahrungen führen uns also dahin, den Wert der Diazoreaktion bei Typhus abdominalis anzuerkennen und dem positiven Ausfall der Reaktion eine gewisse recht willkommene Bedeutung in der Erkennung des Abdominaltyphus zuzuschreiben, da sie bei Unterleibstyphus schon frühzeitig aufzutreten pflegt und durch die Kombination mit den sonstigen klinischen Befunden eine recht wertvolle Stütze darstellt.

Unser Standpunkt findet seine Bestätigung in den Untersuchungen von Wesener, Germani (97), Silberberg (304), Kühn. Von Leube sagt diesbezüglich in seinem Buche: „Immerhin rate ich in zweifelhaften Fällen, wo die Diazoreaktion ausbleibt, die Diagnose eines Typhus offen zu lassen". Und Kühn fügt hinzu: „Die Diazoreaktion ist entschieden auch heute noch in den Händen eines alle Täuschungen und differential-diagnostische Schwierigkeiten berücksichtigenden Diagnostikers mit grossem Nutzen zu gebrauchen".

Über die prognostische Bedeutung der Diazoreaktion können wir folgendes bemerken: Baldiges Verschwinden der Reaktion bei Typhus abdominalis deutet auf schnellen und günstigen, Fortdauern der Reaktion durch mehrere Wochen auf protrahierten Verlauf hin. Unsere an Zahl recht geringen Fälle geben uns kein Recht, einen zwingenden Schluss zu ziehen. Die Beobachtungen von Krokiewicz (168) und Damen (48) unterstützen unsere Vermutung, indem der erste Autor darauf aufmerksam macht, dass der positive Ausfall der Reaktion in den späteren Wochen auf einen ungünstigen Verlauf hindeutet, und Damen hält bei langandauernden Reaktionen die Prognose für ernst, hebt aber ausdrücklich hervor, dass ihr Fehlen die Prognose nicht besser erscheinen lasse.

Wenn wir noch mit einigen Worten die schwierige Frage berühren wollen, welche Körper die Diazoreaktion bewirken und von welchen Faktoren der Auftritt derselben abhängig ist, so werden wir kaum fehl gehen, wenn wir sagen, dass die Beantwortung dieser Frage seit Ehrlich's Entdeckung der Diazoreaktion keinen aufklärenden Anhaltspunkt gefunden hat. Wir haben schon in der Einleitung zu dieser Reaktion angedeutet, dass es nach Ehrlich eine Reihe von Substanzen gibt, die mit Diazobenzol eine Rotfärbung geben. Ehrlich meint, dass es sich hier um einen nur unter veränderten Stoffwechselbedingungen zur Ausscheidung (wenigstens in nachweisbarer Menge) kommenden Körper handelt. Er erklärt das Auftreten der Reaktion bei

Phthisis pulmonum dadurch, dass der die Reaktion bedingende Körper oder eine Vorstufe desselben innerhalb der Lungen resp. in den käsig infiltrierten Partien sich bilde und durch Resorption in die Blutbahn gelange und durch die Nieren wieder ausgeschieden werde. Derselben Ansicht ist auch Roessingh. Durch die neueren Untersuchungen von Engeland (72) wurde festgestellt, dass jeder sodaalkalische Urin mit einer Lösung von reiner Diazobenzolsulfosäure in Soda eine schöne Diazoreaktion zu liefern im stande ist. Nur in unbedeutendem Masse sind in ihr die aromatischen Oxysäuren beteiligt. Der Verfasser findet, dass die durch Silberoxyd fällbaren Imidazolbasen, das Histidin und seine Verwandten durch ein vom Autor ausführlich angegebenes Verfahren aus normalem Urin in solcher Menge erhalten werden können, dass sie den positiven Ausfall der Diazoreaktion erklären. Wenn demnach ein Harn die klinische Diazoprobe gibt, so kann dies daran liegen, dass es an den genannten hemmenden Substanzen in ihm fehlt, oder dass die Quantität der sich rötenden Substanzen zugenommen hat, sodass durch ihre Menge die grössere Avidität der kreatinartigen Körper angeglichen wird; oder endlich können unter pathologischen Bedingungen besondere Substanzen mit grosser Affinität zum Reagens und roter Diazoverbindung auftreten. Für die beiden letzteren Möglichkeiten hat der Autor Anhaltspunkt.

Wie ersichtlich ist, wird damit die Natur des Phänomens nicht vollständig erklärt und es ist die Aufgabe der Zukunft, auf diese schwierige Frage eine befriedigende Antwort zu geben.

X. Russo'sche Methylenblaureaktion und die Indikanreaktion.

Da die durch die Russo'sche Methylenblaureaktion erzielten Resultate in der Literatur einander recht widersprechend sind, so haben wir sie nie angewendet, zudem auch ihre diagnostische Brauchbarkeit in der Feststellung des Typhus abdominalis unsicher ist. Daher wollen wir darüber auch nicht weiter berichten.

Die Indikanreaktion hat keinen Wert für die Diagnose des Typhus.

XI. Palmo-plantarphänomen.

Die von Filipowicz zuerst beobachtete Erscheinung, dass bei Typhuskranken die Hautfalten des Handtellers und der Fusssohle eine gelbliche Färbung zeigen, haben wir bei zwei unserer Patienten wahrgenommen. Besonders in einem Falle, welche ad exitum kam, konnte ich feststellen, dass die Gelbfärbung, welche vorher schon an einer Stelle lokalisiert war, auf die Seiten- und Dorsalflächen der Finger und Zehen überging. Ob das Palmo-plantarphänomen mit der Schwere der Erkrankung zusammenhängt, können wir angesichts unseres geringen Materials nicht entscheiden. Giovanni (98) schätzt die Erscheinung hoch und misst derselben eine diagnostische und prognostische Bedeutung bei. Er behauptet, dass das Phänomen eines der frühesten Symptome des Abdominaltyphus darstellt und um so deutlicher hervortritt, je schwerer der Fall ist. Dass er aber mit seiner Behauptung entschieden zu weit geht, beweisen uns die Beobachtungen von Minciotti

(225) und Quentin (265), welche gezeigt haben, dass diese Erscheinung auch bei verschiedenen Krankheiten (Polyarthritis rheumatica, Tuberkulose etc.) vorkommt und daher für die Diagnose des Typhus sich nicht verwerten lässt.

B. Die hämatologische Diagnose.

Bevor ich auf die Resultate meiner Untersuchungen näher eingehe, sei kurz das Verfahren angegeben, das bei Blutentnahme, für die Herstellung und Verwertung der Blutpräparate zur Anwendung kam.

a) Art der Blutentnahme und Untersuchung desselben.

Zur Blutentnahme bediente ich mich einer Lanzette, mittelst welcher ich einen Einstich in die Gegend des Nagelpfalzes führte, nachdem dieselbe zuerst mit Wasser und Seife gewaschen und schliesslich mit Sublimat und Äther abgerieben worden war. Hierauf liess ich vor der Blutentnahme einige Minuten vergehen, um die etwaige Einwirkung der Hyperämie durch die Hautreizung auszuschalten.

Die Gründe, welche mich dazu geführt haben, das Blut aus der Fingerkuppe und nicht aus dem Ohrläppchen zu entnehmen, sind folgende: Abgesehen davon, dass es für manche Patienten (besonders des weiblichen Geschlechtes wegen starker Kopfbehaarung oder wenn die Kranken schwer in apathischem Zustande darnieder liegen) sehr lästig ist, möchte ich besonders hervorheben, dass das Ohrläppchen beim Menschen im Gegensatz zu dem des Kaninchens im allgemeinen blutarm ist, das Blut also langsam hervortritt, was für eine genaue

Untersuchung störend ist. Bei der Gewinnung des Bluttropfens aus der Fingerbeere wurde das Auspressen peinlich vermieden, wegen der eventuellen Beimischung von Gewebsflüssigkeit zu dem heraustretenden Blutstropfen.

Die Gründe, welche mich bewogen, überhaupt nur kapilläres und nicht arterielles oder venöses Blut (ausschliesslich für Blutpräparate) zu untersuchen, kann ich leider hier nicht ausführlich auseinandersetzen und muss diejenigen, welche sich dafür interessieren, auf die vorzüglichen Ausführungen und Untersuchungen von Ott (245) verweisen. Er hebt unter anderem die Konstanz der korpuskulären Elemente des Blutes in Kapillaren hervor, in welcher eine Mischung von gleichen Teilen Arterien- und Venenblut stattfindet.

Bei der Entnahme des Blutes aus der Vene zum Zwecke der Anlegung von Typhuskulturen, wurde die Haut in vorher beschriebener Weise gereinigt, die Vene mit einer sterilisierten Luer'schen Glasspitze angestochen und derselben 10—15 ccm Blut entzogen. Gewählt wurde immer die Vena mediana cubiti. Um die Vene besser hervortreten zu lassen, wurde der Oberarm mit einem Gummischlauch umschnürt. Dass die Kultur des Typhusbacillus aus dem Venenblut ein verlässliches, einfaches und leicht ausführbares diagnostisches Verfahren ist, leuchtet ein. Der Vorzug derselben ist besonders in der Arbeit von Jancso (133) hervorgehoben. Das so gewonnene Blut wurde im Sinne von Schottmüller verwertet, d. h. wir lassen je 2—3 ccm in Röhrchen laufen, die etwa 6 ccm flüssigen, auf 45° abgekühlten Nähragar enthalten. Nach gehöriger Mischung wurde der Inhalt der Röhrchen

in Petrischalen gegossen. Die verarbeiteten Blut-Agarplatten wurden dann bei einer Temperatur von 37° gehalten und in den nächst folgenden Tagen (24—48 Stunden) auf Typhusbazillen untersucht.

Das Blut wurde regelmässig in der Woche einmal genommen und die Untersuchung desselben umfasste jedesmal:

1. Zählung der roten und weissen Blutkörperchen in 1 ccm nach den Vorschriften von Lyon und Thoma (207)

2. Bestimmung des Hämoglobingehaltes.

Es soll hier erwähnt werden, dass wir nach der vorzüglichen sorgfältigen Bearbeitung aller Fehlerquellen von Reinert (270) auf einen wahrscheinlichen Fehler von 3,1% bei der Zählung der roten Blutkörperchen sicher rechnen müssen. Um diesen Prozentsatz noch zu verkleinern, habe ich immer alle Quadrate der Zeiss'schen Kammer abgezählt, um einen hinreichenden Grad von Genauigkeit zu erzielen. Die kleinen Differenzen des Blutbefundes liegen noch gänzlich innerhalb der normalen Fehlergrenzen und dürfen um so eher vernachlässigt werden, wenn man bedenkt, wie selten es gelingt, selbst bei zwei aufeinanderfolgenden und mit demselben Apparat angestellten Untersuchungen genau übereinstimmende Resultate zu bekommen.

Bei den Hämoglobinbestimmungen benutzte ich den von Sahli angegebenen Hämometer, welcher mir sehr gute Dienste geleistet hat.

3. Anfertigung von Trockenpräparaten.

Als ausschliessliche Methode wurde die Ehrlich'sche Trocken-Methode der Blutuntersuchung gewählt. Die Präparate wurden nach vollständiger Lufttrocknung

im Trockenschrank vorsichtig auf 115°—120° C. erhitzt. Nach langsamem Erkalten wurden die Deckgläser mit einer von Ehrlich angegebenen Triacidlösung 4—6 Minuten lang beschickt und sodann in Wasser abgespült, lufttrocken, unter Einschluss in Canadabalsam und durch Zeiss $^1/_{12}$ homog. Imm. Okular 2, Tubuslänge 16 (=6 cm) untersucht.

An solchen Präparaten ist, wie bekannt, das Hämoglobin der Erythrocyten rot und die Granula der grobgranulierten Leukocyten purpurrot gefärbt, während die Kerne durch ihre scharfe Blaufärbung die Unterscheidung der Leukocyten in ein- und mehrkernige bezw. polymorphkernige ermöglichen lassen.

Zur Bestimmung des Blutbildes diente die direkte Zählung der einzelnen Leukocyten. Dieselbe wurde so vorgenommen, dass alle Arten der Leukocyten, welche beim gleichmässigen Verschieben der Präparate, wie es am besten im beweglichen Tisch verwirklichen lässt, in das Gesichtsfeld kamen, notiert wurden und aus dem so gefundenen Mischungsverhältnisse auf die im zirkulierenden Blute vorhandenen morphologischen Bestandteile der Leukocyten geschlossen wurde.

Ferner wurde in der Woche einmal ebenfalls das Serum auf die Agglutination (nach Ficker) geprüft.

b) Zeit der Blutentnahme.

Mit Rücksicht darauf, dass die korpuskulären Elemente des Blutes unter dem Einflusse verschiedener Umstände in ihren physiologischen Rahmen schwanken können, habe ich fast immer die Blutuntersuchungen bezw. Blutentnahme zwischen 5 und

6 Uhr nehm, also zirka 5 – 6 Stunden nach der Mahlzeit vorgenommen. Es kommen daher die Schwankungen in der Blutbeschaffenheit, wie sie Leichtenstern (179) und Graeber (100) bei den gleichen Individuen je nach der Tageszeit und der Nahrungsaufnahme beobachtet haben, ganz und gar ausser Betracht. Es sei hier besonders hervorgehoben, dass wir bei möglichst gleichmässiger Nahrungszufuhr bei unseren Patienten, deren Nahrungsaufnahme, da wir sie auf flüssige Diät beschränkten, mehr kontinuierlich war, zwischen den einzelnen Tageszeiten keine bedeutenden Differenzen in Bezug auf korpuskuläre Elemente des Blutes und Hämoglobingehalt gefunden haben, ebensowenig im Kapillarblut der verschiedenen Körperregionen. Unser Befund findet seine Bestätigung in den Beobachtungen von Schwenkenbecher und Siegel (301). Nachdem wir das Notwendigste erörtert haben, wenden wir uns an das Blut selbst.

Das Blut ist seit Alters her bekanntlich Gegenstand der Forschung nach den verschiedensten Richtungen und von den verschiedensten Seiten gewesen. Besonders hat die Untersuchung des menschlichen Blutes während der letzten Jahre die Aufmerksamkeit der Forscher und Ärzte in hohem Grade in Anspruch genommen; neue Untersuchungsmethoden sind eingeführt worden und die Bedeutung derselben für diagnostische, prognostische und therapeutische Zwecke tritt immer deutlicher hervor. Von diesem Gesichtspunkte aus habe auch ich meine Aufmerksamkeit bei meinen Untersuchungen besonders auf diese Seite gelenkt.

Bevor ich über meine Befunde berichte, sei es mir gestattet, mit ein paar Worten sowohl auf die

Normalzahl der korpuskulären Elemente des Blutes als auch des Hämoglobingehaltes einzugehen.

Was die Grenzen der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes angeht, so betrachte ich für erstere die durch Ott's recht genaue und sorgfältige Untersuchungen konstatierten Zahlen als physiologische Grenzwerte. Schwankungen zwischen 4755200 und 5352800 bei Männern und zwischen 3757300 und 4996000 in 1 cmm Blut bei Frauen halte ich für normal. Die von Ott angegebenen Zahlen fanden später ihre volle Bestätigung durch die Untersuchungen von Oppenheimer (241), Laache (173), Gräber, Osterspey (244), Ehrlich (66), Landois (175), Hermann (120), Steiner (314), Tigerstedt (327) u. A.

Was den Grenzwert des Hämoglobingehaltes anbelangt, so wurde durch die zahlreichen Untersuchungen an gesunden Menschen festgestellt, dass derselbe beim Manne 88—92,6% und bei der Frau 79,3—81,3% beträgt.

Die physiologische Menge der Leukocyten hat man durch die zahlreichen Untersuchungen unter den verschiedensten Bedingungen festzustellen gesucht [v. Limbeck (187), Rieder (273)]. Die Methode war meistens die bekannte, für die roten Blutkörperchen übliche mit dem Apparat von Thoma-Zeiss. Zweckmässig erwies sich dabei Thoma's Verdünnung (1:10—1:20) mit 0,3 Acid. acet., welch letztere die roten Blutkörperchen löst, die weissen dagegen konserviert und so die Zählung erleichtert. Die mittlere

Leukocytenzahl wurde von zahlreichen Forschern übereinstimmend für das Fingerblut Erwachsener auf 6000—8000 in 1 cmm festgestellt.

Bekanntlich machte zuerst Ehrlich die Beobachtung, dass bei einer bestimmten Gattung der Leukocyten die groben Granula derselben in sauren Farbstoffen, z. B. in Eosin sich intensiv färben. Bezüglich der Zahl dieser sogen. eosinophilen Leukocyten fehlten lange die genauen Angaben. Die späteren Angaben in der Literatur über die Prozentzahl der polynukleären eosinophilen Leukocyten im Blute sind mit geringen Ausnahmen nahezu übereinstimmend. Während Canon (35) durch seine Untersuchungen zeigen konnte, dass die Prozentzahl der eosinophilen Leukocyten bei den gesunden Männern und Frauen im Durchschnitt etwa 1—3% der Gesamtleukocyten beträgt, will Rieder (274) von einer Konstanz in dem Gehalte des zirkulierenden Blutes an eosinophilen Zellen bei den Gesunden nichts wissen, da ja „die gefundenen Werte für dieselben vom niederen Werte bis 21% schwanken"; es lassen sich daher keine bestimmten Grenzwerte für dieselben aufstellen. Später (273) schätzt er doch die Zahl derselben auf 2,72%. Guttmann (112) hebt hervor, dass im normalen Blute die eosinophilen Zellen unter den Leukocyten etwa einige Prozent, höchstes 10% bilden. Heim (118) schätzt sie beim Gesunden auf 7%, Uskow (336) auf 6%, Gabritschewsky bis zu 3%, v. Limbeck auf 2—8%, Müller und Rieder (230) auf 1—4%, Klein (152) auf 2% der sämtlichen Leukocyten. Zappert (358) findet die hohen Zahlen von Heim und Limbeck auffallend und glaubt,

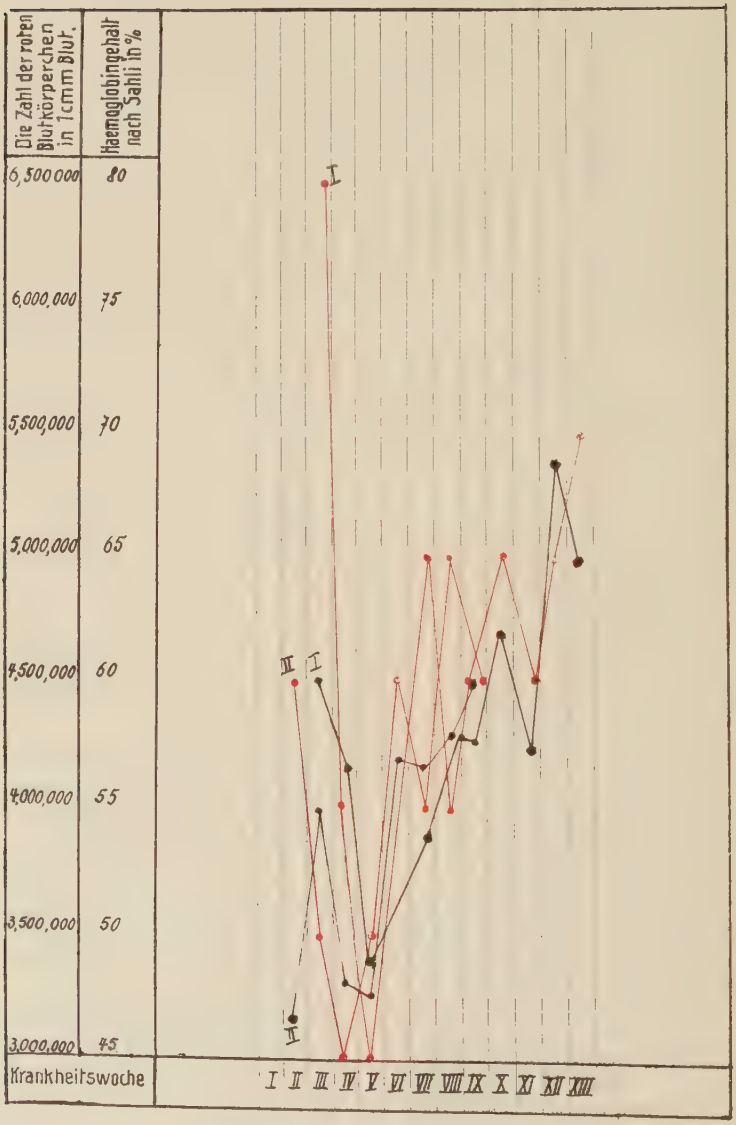
dass dieselben durch Mitaufnahme von Kindern in der zu Grunde gelegten Rechnungstabelle zu Stande gekommen sind. Er fügt aber dazu, dass ab und zu das Prozentverhältnis der eosinophilen Zellen im Blute ein recht hohes (bis zu 11 Proz.) ist; das Durchschnittsverhältsnis betrug bei seinen 43 gesunden Erwachsenen jedoch nur 3,16 %. Wenn wir an der Hand dieser Befunde die Normalzahl der polynukleären eosinophilen Leukocyten bei Erwachsenen zwischen 1—5 % festsetzen, und bei einer Prozentzahl unter 1 % die eosinophilen Zellen als vermindert, bei einer Prozentzahl über 5 % sie schon als vermehrt betrachten, so werden wir kaum einem grossen Fehler anheim fallen.

Der Normalwert der polynukleären neutrophilen Leukocyten beträgt nach den Angaben vieler Autoren 70—75 % und diejenigen der Lymphocyten 25—28 %. Der Rest verteilt sich auf einige andere Arten von Blutzellen.

Kinder machen dabei eine Ausnahme: bei ihnen wurde durch die Untersuchungen von Loewit (193), Pappenheim (247) u. a. festgestellt, dass die Lymphocyten zuweilen im gesunden Zustande die polynukleären an der Zahl übertreffen und Zappert und Buecklers (34) haben dazu gefügt, dass die eosinophilen Zellen bei Kindern ohne Zweifel in grösserer Anzahl aufzutreten pflegen als bei Erwachsenen.

Curve I

Erythrocyten- und Haemoglobincurve.



Haemoglobincurve. Erythrocytencurve.

Damit sind ungefähr die Grenzwerte für jede Art der Leukocyten sowohl, wie auch für die roten Blutkörperchen und für den Hämoglobingehalt festgesetzt.

XIIa. Das Verhalten der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes.

Es musste denen, die sich speziell mit Typhus abdominalis befassen und täglich sehen, wie tiefgreifend der Typhus auf den gesamten Organismus des Kranken wirkt, als eine nicht zu vernachlässigende Aufgabe erscheinen, das Blut der Patienten zu studieren und durch die Befunde in der Erkenntnis der Natur der Krankheit weiter vorzudringen. Mit Recht betont v. Krehl: „Die Pathologie des Blutes ist unzertrennlich von der Pathologie der einzelnen Organe."

Drei von elf untersuchten Fällen waren aus äusseren Gründen mehr oder weniger fragmentarisch, so dass ich dieselben bei meiner weiteren Besprechung nicht in Betracht ziehe. Recht charakteristisch und auffallend übereinstimmend sind die Erythrocyten — und die Hämoglobinkurve bei allen übrigen Patienten. Übersichtshalber gebe ich hier Erythrocyten — und Hämoglobinkurven von zwei Patienten. (Siehe Kurve I.)

Wir sehen aus der vorliegenden Kurve, dass fast bei allen unseren Kranken die roten Blutkörperchen bei der Aufnahme in die Klinik in den physiologischen Rahmen schwankten, dagegen aber wiesen alle mehr oder weniger Hämoglobinarmut auf. (Siehe Kurve I.)

Wenn wir uns die Kurve näher betrachten, so können wir sagen, dass ein gewisses Schema in

folgender Weise zu erkennen ist: die Zahl der roten Blutkörperchen bei typisch verlaufenden Fällen von Abdominaltyphus beginnt nach der Aufnahme in die Klinik in weiteren vier bis fünf Krankheitswochen trotz der sorgfältigen Anstaltsbehandlung sich zu vermindern. Um diese Zeit, also in der vierten oder fünften Krankheitswoche haben wir bei fast allen unseren Patienten eine niedrige Zahl der roten Blutkörperchen konstatieren können. Von der fünften resp. sechsten Woche ab beginnt bei allen Kranken ohne Ausnahme die Regeneration der roten Blutkörperchen nur unter geringfügigen Schwankungen einen bestimmten Stand zu erreichen, indem die Erythrocytenkurve immer höher steigt.

Ähnliche Regeln wie beim Verhalten der roten Blutkörperchen haben sich nun nach unserer Erfahrung auch bei der Veränderung des Hämoglobingehaltes des Blutes bei unseren Patienten ergeben. Bald nach der Aufnahme beginnt fast bei allen Kranken der Hämoglobingehalt des Blutes zu sinken: sinkt bis zu einem tiefen Stand (bis zur 4. bezw. 5. Krankheitswoche) und beginnt dann von der 5. resp. 6. Woche wieder aufzusteigen. Dabei finden wir die höchst merkwürdige Erscheinung, dass nicht nur die Hämoglobin- und Erythrocytenkurve ständig gleichmässig und parallel laufen, sondern da, wo die Erythrocytenkurve eine Schwankung macht, diese auch bei der Hämoglobinkurve nachweisbar ist und umgekehrt (s. Kurve I).

Wir wollen gewiss nach unserem recht geringen Beobachtungsmaterial keinen festen Schluss ziehen,

aber es macht uns den Eindruck und das verdient besonders hervorgehoben zu werden, als ob die Revolution in der Beschaffenheit des Blutes bezw. der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins sich nur in den ersten vier bezw. fünf Wochen vollzieht, abgesehen davon, ob die Genesung nach dieser Zeit eingetreten ist oder nicht. Es beginnt nach diesem Termin immer ein Anstieg der beiden Werte.

Wenn wir die Ursache der Blutveränderung bei Typhus abdominalis erörtern wollen, so müssen wir zuerst an Typhotoxine denken. Wir wissen ja, dass der Abdominaltyphus als langdauernde Krankheit oft mit beträchtlicher Anämie einhergeht. Die meisten der Autoren führen die Anämie bei Typhus resp. die Beschädigung des Blutes im allgemeinen auf die Toxinwirkung zurück. Wir wollen gewiss nicht ableugnen, dass zum Teil die Alteration des Gesamtblutes von Typhusbazillen und ihren Stoffwechselprodukten verursacht wird, da es ja auch in neuerer Zeit vielen Autoren gelungen ist [Lüdke (202), Tallquist (322) u. a.], durch Einspritzungen von verschiedenen giftigen Substanzen eine experimentelle Leukämie resp. Anämie, also echte Blutkrankheiten zu erzeugen, aber meines Erachtens sind hier auch andere uns noch völlig unbekannte Ursachen im Spiel. Denn die Frage, warum die Revolution des Blutes nur während der ersten fünf Wochen dauert, lässt sich nicht durch die Toxinwirkung allein erklären. Durch die sorgfältigen Untersuchungen von Lüdke (203) zur Entscheidung der Frage, wie lange sich Typhusbazillen im Organismus nachweisen lassen, wurde von ihm

festgestellt, dass vom zehnten Tage an der Keimgehalt an Typhusbazillen in der Milz und dem Knochenmarke, den Hauptdepots der Typhusbazillen, abzunehmen pflegt, um in der dritten Woche der vollständigen Keimfreiheit Platz zu machen. Danach wäre also anzunehmen, dass wir von dieser Zeit an den Anstieg der korpuskulären Elemente des Blutes erwarten müssen, wenn wir annehmen wollen, dass mit dem Verschwinden der Typhusbazillen auch die Produktion der Typhotoxine sich einstellt. Aber wie oben angeführt ist, findet die Zunahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins bei den meisten der Patienten erst in der sechsten Woche statt. Zudem wird von anderen Autoren behauptet, dass unter Umständen die Typhusbazillen sehr lange (bis zu $6^1/_2$ Monaten) im Organismus weilen können. Ich erinnere an die Untersuchungen von A. Fraenkel (83), Valentin (337), Quincke (266), Orlow (242) u. a.

Vielleicht wäre hier anzunehmen, dass die Typhusbacillen in den ersten fünf Wochen eine höhere Typhotoxindosis zu produzieren imstande sind, als in den darauf folgenden Wochen, und dass nur diese hohen toxischen Dosen eine schnelle umfangreiche Zerstörung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins verursachen, während mittlere und kleine Dosen zu einer deutlichen Zunahme derselben führen, also genau dieselbe Erklärung, wie sie seinerzeit Rebaudi und Alfonso (269) gegeben haben über Tuberkulin und sein Verhalten gegenüber den Erythrocyten.

Aber wir möchten nochmals betonen, dass die infektiös-toxische Reizwirkung nicht als die einzige Ursache der Blutveränderung angesehen werden darf. Die Veränderungen der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins finden fast bei jeder Krankheit statt. Abgesehen von den Blut- und Infektionskrankheiten erwähne ich die Veränderung der Blutbestandteile bei malignen Tumoren [Haeberlin (113), Guezda (111), Lacker (174), Leichtenstern, Schneider (295), Eichhorst u. a.], beim Hunger [Groll (103)], bei Geisteskranken [Vorster (342)], bei Splenoktomie [Penkert (252)], bei Rachitis [Findlay (77)] und bei vielen anderen Krankheiten.

Gehen wir nun zu einem anderen recht charakteristischen Symptome des Typhus abdominalis über, dessen Feststellung unzweifelhaft eine Stütze, besonders am Anfang der Erkrankung darstellt, umsomehr, als andere Symptome um diese Zeit, wie wir gesehen haben, entweder fehlen oder noch nicht vorhanden sind. Ich meine das charakteristische Verhalten der Leukocyten, die

XII b. Hypoleukocytose oder Leukopenie.

Seit jeher wurde viel Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Leukocyten bei Infektions- und anderen Krankheiten verwendet. Aber besonders in neuerer Zeit wurden den Schwankungen in der Zahl der weissen Blutkörperchen eingehendere Untersuchungen gewidmet, die in diagnostischer Hinsicht zu wichtigen Ergebnissen geführt haben — ich erinnere nur an das verschiedene Verhalten der Leukocyten bei

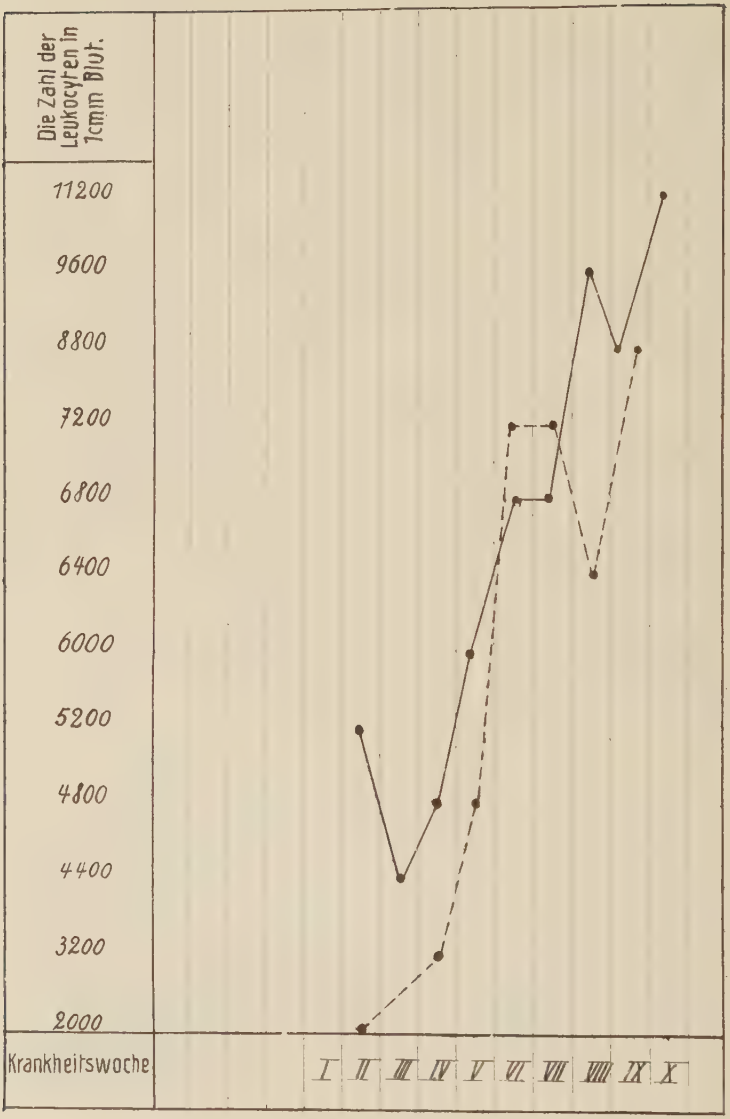
Pneumonia crouposa, Meningitis cerebro-spinalis epidemica, Appendicitis, Scarlatina, Typhus abdominalis und vielen anderen Affektionen.

Das Studium der Leukocyten war deshalb in der neueren Zeit so interessant und anregend, weil man sie als diejenigen Zellen des menschlichen Organismus angesehen hat, deren Aufgabe darin besteht, die in die Organe eingedrungenen Bakterien mit einem Schlage einzufangen und zu vernichten. Sie stellen gewissermassen eine Wache dar, deren Tätigkeit darauf gerichtet ist, den Organismus vor der Invasion durch Bakterien und den den Körper schädigenden Substanzen offenbar zu schützen. Metschnikoff und seine Schüler sehen in der Phagocytose den Kampf des Organismus gegen die krankmachenden Keime, während andere namhafte Forscher, wie Hankin, Buchner u. a. gewisse Substanzen (Alexine) als antitoxische Mittel im Blute entstehen lassen. Beide Anschauungen führen dann zu einem gemeinsamen Ursprunge, sobald es sich um die Frage handelt, welche Körper im menschlichen Organismus diese beiden Erscheinungen bewirken. Dann treffen die beiden Richtungen im Studium **der weissen Blutkörperchen** zusammen.

Dass die Leukocytenzählungen bei verschiedenen Krankheiten eine bedeutungsvolle, ja man kann sagen entscheidende Rolle spielen, braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden. Ich erinnere nur an den ersten internationalen chirurgischen Kongress in Brüssel, in welchem ja sämtliche Redner die Wichtigkeit der Leukocytenzählung besonders betont haben.

Curve II

Leukocytencurve.



___ Fall I
----Fall II

Virchow's Behauptung, dass alle mit einer Reizung der drüsigen Organe einhergehenden Krankheiten (Leukämie, aber besonders Typhus) mit einer Steigerung der Leukocytenzahl begleitet werden, war in Vergessenheit geraten, als es im Jahre 1893 zuerst Halla (115) gelungen war zu konstatieren, dass bei Typhus abdominalis eine Vermehrung der Leukocyten nicht stattfindet und einige Jahre später wollte auch Tumas (334) von einer Vermehrung der weissen Blutkörperchen bei Abdominaltyphus nichts wissen, indem er festgestellt hat, dass bei demselben im Gegenteil eine Verminderung der Leukocyten, also eine Leukopenie oder Hypoleukocytose im Gegensatz zur Hyperleukocytose, stattfindet. Sein aufgestelltes Dogma wurde später von zahlreichen Forschern, besonders aber von Türk (332), Kölner (159), Blum (15), Pel (250), v. Limbeck (188), Naegeli (233), Kost und Guetig (163), Germani, Himelheber (122) und vielen anderen nachgeprüft und bestätigt.

Was das Verhalten der Leukocyten bei unseren Patienten anbelangt, so fanden wir bei normal verlaufenen Typhen ein sehr charakteristisches Bild. Meistens weisen die in die Klinik aufgenommenen Kranken schon am ersten Tage mehr oder weniger ausgesprochene Hypoleukocytose auf. Zwei typische Fälle mögen zur Veranschaulichung der Leukocytenverminderung im Anfange und Anstieges am Ende der Erkrankung dienen. (Siehe Kurve II.)

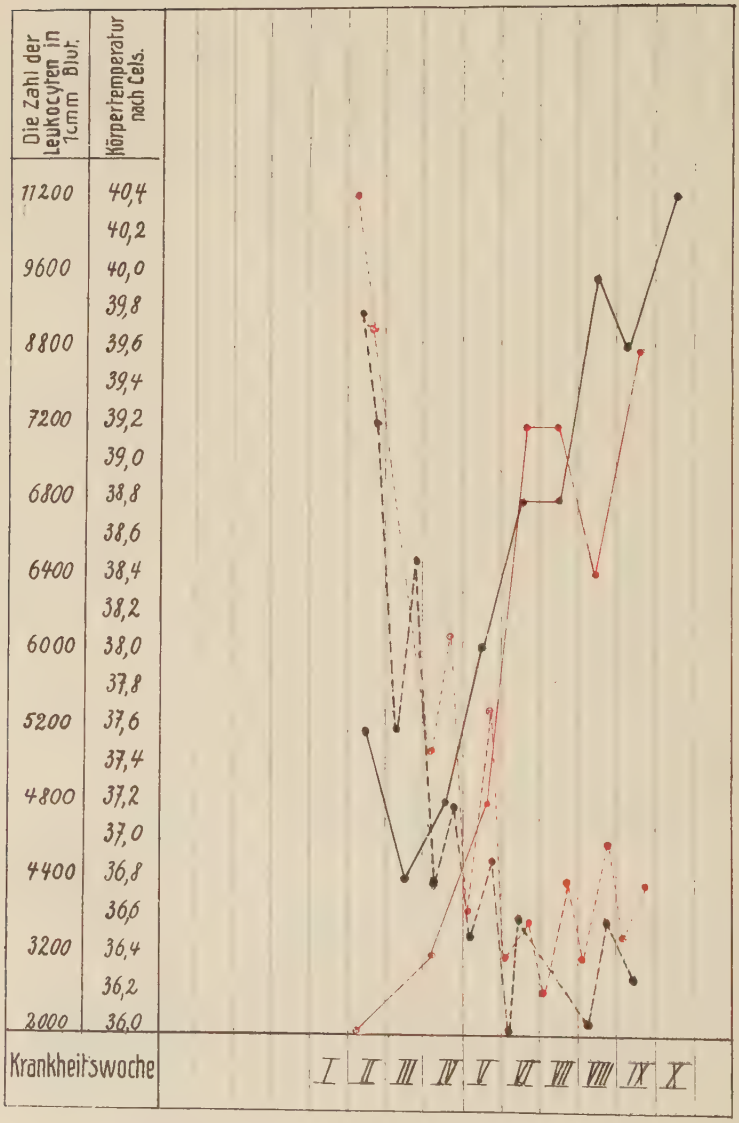
Wenn wir diese Leukocytenkurve näher in das Auge fassen, so fällt uns die mehrmals festgestellte Tatsache auf, dass bei allen normal verlaufenden Typhen eine Änderung in der Zusammensetzung des Blutes, speziell die der weissen Blutkörperchen stattfindet und zwar in dem Sinne, dass geringe absolute Leukocytenwerte im Anfang ein Attribut des unkomplizierten Abdominaltyphus darstellen. (Siehe Kurve II.)

Wir sehen aus der Kurve II ferner, dass die Leukopenie am tiefsten in der zweiten resp. in der dritten Krankheitswoche steht, von welcher Zeit ab sie wieder kontinuierlich anzusteigen beginnt. Diese Tatsache wird auch von anderen Autoren ebenfalls bestätigt. So z. B. erwähnt Nägeli (234) in seinem Buche, dass die Gesamtzahl der Leukocyten bei Typhus abdominalis eine Abnahme erfahre, „die zumeist von der Mitte des ersten Stadiums bis zum dritten Stadium andauert“; und Fergusson (75) fügt dazu, dass die Leukocytenzahl ihren tiefsten Punkt am Ende der dritten Woche erreicht. Also stimmen unsere Beobachtungen mit denen der meisten Autoren überein.

Eine recht merkwürdige Erscheinung und interessante Tatsache tritt zu Tage, wenn wir bei unseren Typhuskranken die Leukocyten-, Temperatur- und Pulskurve vergleichen. Dass auf die Temperatur- und Pulskurve bei Typhus abdominalis ein besonderes Gewicht zu legen geboten ist, wurde schon mehrmals betont. Doch ist es klar, dass, wenn schon zwei Kurven, die des Pulses und der Temperatur, für die Beurteilung des Abdominaltyphus von Wichtig-

Curve III

Leukocyten-und Temperaturcurve.



keit sind, der Vergleich noch mit einer dritten Kurve, welche, wie oben betont wurde, die feinste biologische Reaktion des Organismus darstellt, nur von Vorteil für die Stellung der Diagnose und Prognose des Typhus abdominalis sein kann. Über das gegenseitige Verhalten der Temperatur und des Pulses haben wir ausführlich oben gesprochen. Wir berichten hier daher nur über die Verhältnisse der Temperaturkurve zu jener der Leukocyten. Die beiliegende Kurve soll die gegenseitigen Verhältnisse klar legen (s. Kurve III).

Wir ersehen aus dem Verlaufe der Temperatur- und Leukocytenkurve bei unseren Patienten, dass bei der erhöhten Körpertemperatur eine Abnahme der Leukocyten stattfindet; sobald aber die Temperatur sinkt, beginnt eine Steigerung der Leukocytenkurve sich bemerkbar zu machen. Im weiteren Verlaufe des typischen, unkomplizieren Abdominaltyphus sinkt die Temperatur immer mehr, während die Leukocytenzahl sich zur physiologischen Grenze und noch etwas höher vermehrt. Diese Tatsache findet eine Bestätigung in dem experimentell von Rovighi (286) ausgeführten Versuche, in dem er zeigen konnte, dass bei künstlich erhöhter Körpertemperatur an Kaninchen die Zahl der Leukocyten um zwei Drittel abnahm, dagegen bei künstlich herabgesetzter Temperatur um das Doppelte stieg.

Angesichts der Tatsache, dass einerseits Leukopenie, abgesehen von Blutkrankheiten (Anämie, Pseudoleukämie, Morbus Banti) auch bei anderen Krankheiten (Sepsis in schwer verlaufenden Fällen, Miliartuberkulose, Morbillen, Influenza, Malaria, Lymphdrüsentuberkulose etc. etc.) vorkommt, und andererseits unzweifelhaft Typhen ohne Kompli-

kationen beobachtet worden sind, bei welchen eine Hyperleukocytose statt Leukopenie auftritt (Kühn berechnet ihre Häufigkeit auf etwa 8%), werden wir gewiss nicht Gennari (95) und Ziemke (361) beistimmen können, welche Leukopenie in diagnostischer Verwertbarkeit höher stellen als die Gruber-Widal'sche Reaktion. Damit ist aber nicht gesagt, dass wir die diagnostische Bedeutung der Hypoleukocytose ableugnen wollen, im Gegenteil, wir behaupten, die Feststellung der Leukopenie bei Typhusdiagnose spielt eine sehr wichtige Rolle, umsomehr, als sie in den Anfangsstadien der Krankheit aufzutreten pflegt, aber, fügen wir gleich dazu, dass auf das einzige Symptom der Leukopenie bei Typhus kein so grosses Gewicht zu legen ist; sie bildet nur ein Glied in der Krankheit, nur im Zusammenhang mit den anderen Symptomen hat dieselbe ihre nicht unwichtige Bedeutung.

Manche Autoren haben sich auch bemüht, aus dem Leukocytenbefunde eine Prognose des Typhus ableiten zu wollen. So haben beispielsweise einige behauptet, dass eine Verminderung der Leukocytenzahl in späteren Stadien als ein signum mali ominis betrachtet werden soll, während andere wieder entgegengesetzte Meinungen vorbrachten. Da wir selbst keine grosse Erfahrung in dieser Hinsicht besitzen, so überlassen wir die Beantwortung dieser Frage denjenigen, welche mehr Krankenmaterial zur Verfügung haben als wir.

Was das zeitliche Auftreten der Hypoleukocytose anbelangt, so sei folgendes bemerkt:

Es wurde von einzelnen Forschern, vorzugsweise von den französischen [Bonne (19) u. a.] behauptet, dass in der ersten Woche der Erkrankung nicht eine Leukopenie, sondern eine Hyperleukocytose vorhanden ist und erst in der zweiten Woche die Hypoleukocytose auftritt.

Zur Beantwortung dieser Frage heben wir zwei von uns beobachteten Fälle hervor. Eine Patientin kam zu uns in der ersten Krankheitswoche. Die sofort vorgenommene Blutuntersuchung resp. Leukocytenzählung gab 2800 Leukocyten in 1 cmm Blut. Ferner fanden wir bei einer Wärterin, welche im Spital angesteckt wurde, schon am Anfang der ersten Krankheitswoche ebenfalls die Hypoleukocytose. Dieser letztere ist einer von den seltenen Fällen, wo man die Möglichkeit hat, die Krankheit im frühesten Stadium zu Gesicht zu bekommen. Wenn wir die Untersuchungen von Kölner (160), Higley (121), Franke (89), Foerster (79), Kühn, Kast (145) u. a. berücksichtigen und dabei unsere zwei Fälle in Betracht ziehen, so können wir mit Bestimmtheit behaupten, dass die Leukopenie eine der frühesten Symptome des Typhus darstellt, und die Diagnose desselben in hohem Grade fördert. Die Hyperleukocytose wurde am Anfangsstadium der Erkrankung von keinem der oben genannten Autoren beobachtet. Kühn hat daher recht, wenn er behauptet: „Wir legen daher im allgemeinen weniger Gewicht auf eine früh auftretende deutliche Verringerung der Leukocytenwerte, als vielmehr auf ein Ausbleiben der Hyperleukocytose. Normale, tiefnormale und subnormale Werte sind verdächtig.“

Womit konnte man die Hypoleukocy-

tose bei Typhus abdominalis erklären? Das ist eine Frage, deren Beantwortung trotz der Fortschritte der hämatologischen und serologischen Untersuchungen gerade in unserer Zeit, nicht so leicht erscheint. Es waren viele Forscher, welche sich mit lebhaftem Interesse beschäftigt haben, diese höchst merkwürdige Erscheinung zu erklären.

Wir haben oben unseren Standpunkt in bezug auf die Abnahme der roten Blutkörperchen und Verminderung des Hämoglobingehaltes vertreten, indem wir annahmen, dass es in erster Linie der Virulenzgrad der Bakteriengifte ist, welcher die Verminderung der Erythrocyten und des Hämoglobins hervorruft. Derselben Ansicht sind wir in bezug auf die Leukocytenverminderung. Je schwächer die Virulenz der von Bacterium typhi produzierten Gifte ist, desto mehr ruft sie die Hyperleukocytose hervor; je stärker die Typhustoxine sind, desto mehr macht sich eine Abnahme der Leukocyten (Leukopenie) bemerkbar. Da wir annahmen, dass im Laufe der ersten fünf bezw. sechs Wochen die Virulenz der Typhotoxine am stärksten ist, so ist klar, dass wir auch ungefähr um diese Zeit eine Leukopenie erwarten müssen. Und in der Tat finden wir bei 3 unserer Patienten eine Leukopenie, welche sich bis auf die fünfte bezw. sechste Krankheitswoche erstreckt. Von dieser Zeit ab stellen sich entweder die normalen Verhältnisse ein oder es steigt die Leukocytenkurve noch höher (siehe Kurve III).

Ein in dieser Richtung angestellter Versuch von Tschistowitsch (329 und 330) spricht zu Gunsten meiner Annahme. Er hat den Kaninchen

die Kulturen verschiedener Virulenzgrade von Diplococcus Fraenkel subkutan und intraperitoneal eingespritzt und konnte dabei feststellen, dass bei der Injektion abgeschwächter Kulturen eine Vermehrung, bei virulenten Kulturen hingegen eine Verminderung der Leukocytenzahl hervorgerufen wird. Diese Tatsache wurde später auch von Rieder (273) bestätigt. Der letztere erklärt das Phänomen der Leukopenie resp. Verminderung der Leukocyten folgendermassen: Durch die virulenten Kulturen, welche einen lähmenden Einfluss auf die Leukocyten und blutbereitenden Organe ausüben, wird eine negativ chemotaktische Wirkung hervorgerufen, während die abgeschwächten Kulturen eine positiv chemotaktische Wirkung zur Folge haben. Derselben Ansicht ist auch Tschistowitsch (331). Lucibelli (200) führt die Ursache der Leukopenie auf eine Veränderung des Knochenmarkes zurück. Die hier gebildeten Leukocyten gehen nach seiner Ansicht schon zugrunde, bevor sie in den Kreislauf gelangen. Lange (177) dagegen nimmt im Gegensatz zur herrschenden Anschauung an, dass eine spezifische Wirkung der Typhusbacillensubstanz (Fermotoxin nach Gottstein) direkt auf die weissen Blutzellen vorliegt.

Nachdem wir ausführlich über die Leukocyten gesprochen haben, sei uns noch gestattet, mit einigen Worten auf das Verhalten der verschiedenen Formen der weissen Blutkörperchen beim Typhus einzugehen. Es ist das umsomehr notwendig, als man in der neueren Zeit seine Aufmerksamkeit auch auf diese Seite gelenkt hat.

XIII. Das Blutbild.

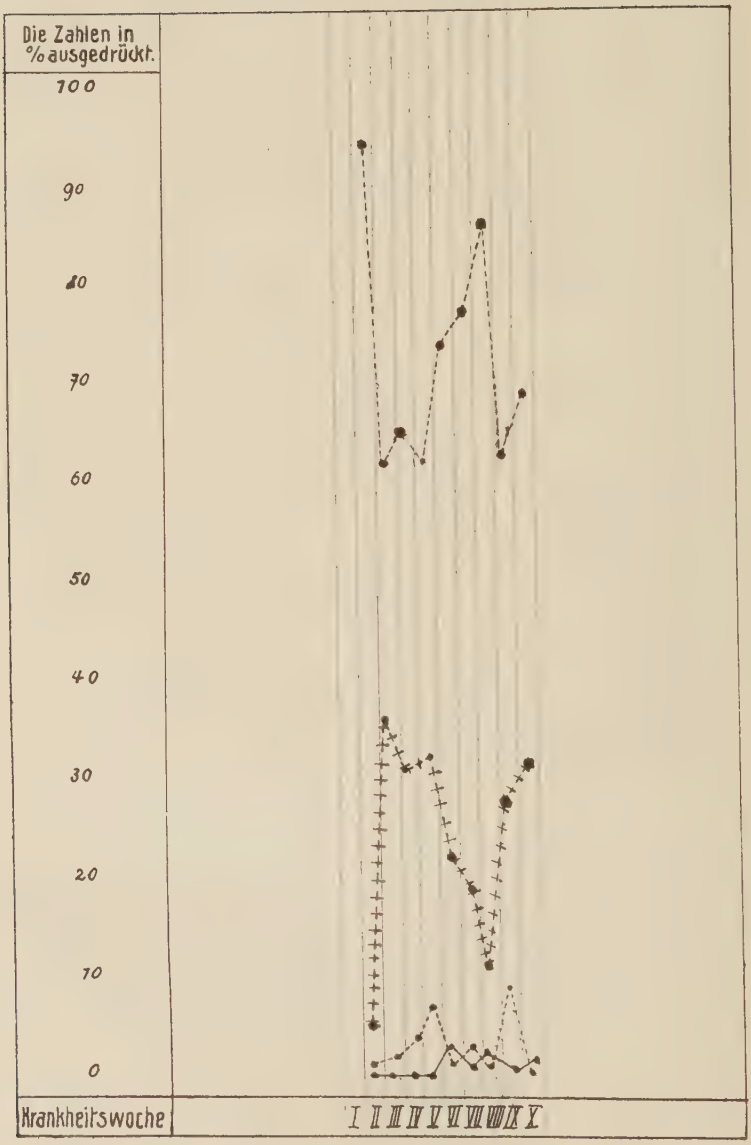
Es haben sich die Arbeiten von Gábritschewsky und die experimentellen Studien von Hankin, Arneth (5), Kanthack und Hardy u. a. ergeben, dass die verschiedenen Formen der Leukocyten bei der Infektion eine mehr oder weniger aktive Rolle spielen; auch weisen die Arbeiten von Metschnikoff und seiner Schüler auf die gleichen Verhältnisse hin. Es sollen einerseits bestimmte Zellformen die Träger der Alexine sein, andererseits sollen gewisse morphologische Eigentümlichkeiten die Phagocyten von inaktiven Zellen unterscheiden etc. etc.

Es ist nicht meine Aufgabe, hier auf die Einzelheiten dieser Lehre einzugehen, da ja die Frage, infolge der verschiedenen Ansichten auf diesem Gebiete, heute noch offen steht. Meine Aufgabe bestand vielmehr darin, neben der Leukocytenzählung auch die Veränderungen in den Prozentverhältnissen zwischen den verschiedenen Leukocytenarten zu bestimmen. Da in keinen der bis jetzt erschienenen Monographien und Lehrbüchern der inneren Medizin das Verhalten der verschiedenen Leukocytenarten bei Typhus abdominalis ausführlich erwähnt wird, so habe ich meine Aufmerksamkeit besonders auf diese Seite der Frage gelenkt.

Zu diesem Zwecke wurden von mir in oben beschriebener Weise die gefärbten Präparate nach Ehrlich (Triacidlösung) bereitet. Beim Klassifizieren der weissen Blutkörperchen unterschied ich wie üblich folgende Arten derselben:

a) Polynukleäre neutrophile Leukocyten.
b) Kleine Lymphocyten.

Curve IV.
Blutbildcurve.



----- Polynukleäre neutrophile Leuk. +++++ Kleine Lymphocyten.
— Polynukl. eosinoph. L. ------ Grosse Lymphocyten + Uebergangsformen.

c) Polynukleäre eosinophile Leukocyten.
d) Grosse Lymphocyten + Übergangsformen.

a) Polynukleäre neutrophile Leukocyten.

Dieselben fallen bei fast allen unseren Patienten in den ersten fünf resp. sechs Krankheitswochen sehr rapid ab. Die meisten der Patienten, welche am Anfange beim Eintritt in die Klinik einen polynukleären neutrophilen Leukocytenwert von 80 bis 94 %, also übernormal, aufwiesen, zeigten am Ende der fünften und am Anfang der sechsten Woche den relativ niedrigsten Gehalt desselben (61—75 %). Zur Illustration sei mir erlaubt, hier eine recht charakteristische Blutbildkurve von einem Patienten zur Anschauung zu bringen; dabei sei besonders darauf hingewiesen, dass die Blutbildkurve von anderen Patienten fast denselben Verlauf zeigt, wie diese. (Siehe Kurve IV.)

Bei der näheren Betrachtung dieser Kurve, so auch der Kurven von übrigen Kranken sehen wir, dass von der fünften resp. sechsten Woche ab bei allen Patienten die Neutrophilenkurve langsam zu steigen beginnt, nur am Ende der siebenten und am Anfange der achten Woche wieder einen höheren Prozentsatz, bei manchen Patienten sogar einen übernormalen Wert zu zeigen. (Siehe die Neutrophilenkurve der Kurve IV). So weit stimmen mit unseren Beobachtungen diejenigen von Kühn, Ziegler und Schlecht (360), Germani u. a. überein. Dabei konnten wir aber ein höchst merk-

würdiges Verhalten der Neutrophilen in späteren Krankheitswochen beobachten, das den Beobachtungen der oben erwähnten Autoren widerspricht. Es zeigte sich nämlich bei den Patienten, bei welchen wir die Verhältnisse der polynukleären neutrophilen Leukocyten auch in den späteren Krankheitswochen verfolgten, dass die Neutrophilenkurve einen recht charakteristischen Verlauf nahm und zwar der Art, dass sie am Ende der siebenten und am Anfange der achten Woche die Prozentzahl der Neutrophilen wieder ihren Höhepunkt erreichen lässt. Auf die darauf folgenden Wochen, das sind die achte resp. neunte Woche, konnten wir bei 5 unserer Patienten einen Abstieg, und zwar einen kritischen in der Neutrophilenkurve konstatieren, welche manchmal einen Wert von 60—65 % erreichte, während dieselbe in der vorhergehenden Woche einen Prozentsatz von 80—90 % aufwies. Also eine relativ polynukleäre neutrophile Hypoleukocytose der ersten fünf Krankheitswochen und eine Hyperleukocytose derselben Leukocytenformen in den darauffolgenden Wochen (7. resp. 8.) und dann wieder eine relative Hypoleukocytose derselben in den folgenden Wochen (von der 8. resp. 9. Woche ab), ist das Charakteristikum des neutrophilen Blutbildes bei Typhus abdominalis. (Siehe Kurve IV.)

b) Kleine Lymphocyten.

Die Lymphocytenkurve im Gegensatz zu jener der Neutrophilen zeigt einen gerade entgegengesetzten Verlauf. (Siehe Kurve IV). Wir konnten fast bei

allen unseren Patienten von der zweiten Krankheitswoche an einen kontinuierlichen Anstieg beobachten; die Lymphocyten, welche in der zweiten Woche einen unternormalen Wert zeigten (die Prozentzahl derselben schwankte in der ersten resp. in der zweiten Krankheitswoche bei den einzelnen Patienten zwischen 4—16 %), steigen in den folgenden Wochen langsam an, sodass eine Kreuzung der Neutrophilen- und Lymphocytenkurve stets zu konstatieren war, und sie erreichten meistens in der dritten bis sechsten Krankheitswoche und noch später ihren höchsten, etwas übernormalen, Stand.

Für die Richtigkeit unseres Befundes sprechen die Beobachtungen von Mac Callum (208), Ziegler und Schlecht, zum Teil auch Eichhorst. Dagegen spricht Kühn von einer Verminderung der Lymphocyten auch während der Continua, also in der zweiten, dritten und zum Teil vierten Woche, wo wir ja bei allen unseren Kranken einen Anstieg der Lymphocytenkurve zu konstatieren imstande waren. Es kann sein, dass während des Prodromalstadiums, sogar noch früher eine Verminderung der Lymphocyten stattfindet und so gelangen die Kranken in der zweiten Krankheitswoche mit absolut niedriger Lymphocytenzahl zu uns; aber von dieser Zeit ab beginnen die Lymphocyten jede Woche sich relativ zu vermehren, so dass wir in jeder späteren Woche eine relativ höhere Zahl an Lymphocyten im Blute finden als in der vorhergehenden Woche.

Bei einer kleinen Patientin (5 Jahre alt) konnten wir ebenfalls einen Anstieg der Lymphocytenkurve konstatieren, aber im Gegensatz zu

den Lymphocytenkurven von Erwachsenen, war der Ausschlag bedeutend stärker. (Die Zahl der Lymphocyten in der ersten Krankheitswoche betrug 28 %, in der dritten Woche schon 38 %, in der zehnten Woche sogar 54 %.) Diesen stärkeren Ausschlag der Lymphocytenkurve bei den jugendlichen Individuen haben auch Ziegler und Schlecht bei ihren kleinen Patienten beobachtet und erklären das dadurch, dass, „je jünger das Individuum, desto mehr das Zellgleichgewicht schon zugunsten der Lymphocyten verschoben ist".

Diesen reparatorischen Ausschlag der Lymphocytenkurve erklärt Naegeli dadurch, dass um diese Zeit eine Regeneration des ganzen lymphatischen Apparates des Körpers stattfindet. Diese recht anstrengende Tätigkeit äussert sich darin, dass zu dieser Zeit überall die Lymphdrüsenschwellung zu konstatieren ist — ein Beweis dafür, dass man in der Tat eine Teilnahme des lymphatischen Apparates in diesen reparatorischen Vorgängen annehmen muss.

c) Polynukleäre eosinophile Leukocyten.

Was diese Art von Leukocyten anbelangt, so hat die Prozentzahl derselben in den meisten unserer Fälle die physiologische Grenze kaum überschritten. Nur bei einem Patienten wies die Prozentzahl der eosinophilen Zellen in der fünften Woche 8 % auf. Es liegt kein Anlass vor, aus diesem letzten Befunde irgend welchen Schluss zu ziehen, insofern, als die Krankheit bei diesem Patienten einen typischen Verlauf zeigte.

d) Grosse Lymphocyten + Uebergangsformen.

Diese letzten Formen von Leukocyten zeigen sich ebenfalls ohne besonderes Verhalten und weisen geringe Schwankungen in den physiologischen Grenzen auf.

Wenn wir zum Schlusse über die Ursache der Veränderungen des Blutbildes bei Typhus abdominalis sprechen und eine Erklärung dieses Phänomens geben wollen, so geschieht das deswegen, weil viele Autoren sich eine zeitlang bemüht haben aus dem Aussehen der verschiedenen Leukocytenarten, aus den Formen und der Zahl der Granula derselben eine Prognose in dieser oder jener Richtung zu stellen. Wir selbst verfügen über kein grosses Material in dieser Beziehung, um ein abschliessendes Urteil darüber zu geben, und müssen uns jenen Forschern zuwenden, welche mit ihrem reichlichen Krankenmaterial einerseits und eigenen Erfahrungen andererseits dies zu tun berechtigt sind.

In erster Linie wäre hier Arneth (5 u. 6) zu nennen. Die Ergebnisse seiner Blutuntersuchungen bestehen im wesentlichen darin, dass die unter normalen Umständen ziemlich konstanten Mengenverhältnisse der ein-, zwei-, drei-, vier-, fünf- und mehrkernigen neutrophilen Leukocyten sich bei Infektionskrankheiten derart verschieben, dass zugunsten der ein- und zweikernigen die mit mehrfach fragmentiertem Kern versehenen Leukocyten zurücktreten resp. schwinden. Diese Einteilung führt ihn zu einer ganz neuen, von der üblichen Darstellung abweichenden Anschauung über die Beeinflussung der Leukocyten resp. der Neutrophilen durch Infek-

tionskrankheiten. Ferner stellt er (7) durch experimentelle Untersuchungen fest, dass im Blutbilde der Kaninchen die eosinophilen Zellen dieselbe Rolle spielen, wie die neutrophilen Zellen beim Menschen. Diese Zellen gehen bei Infektions- und Intoxikationsversuchen, sowie nach Einverleibung von Eiweisskörpern die gleichen gesetzmässigen Veränderungen ein, wie bei den Neutrophilen der menschlichen Infektionskrankheiten. Es lassen sich daher alle Stadien der Leukocytenreaktion in sämtlichen Krankheitsphasen morphologisch bequem verfolgen. In seinen späteren Veröffentlichungen (7) vertritt er fest diese Meinung, da ihn seine Nachprüfungen und weitere Ausführungen zu dem Schlusse führen, dass die neutrophilen Leukocyten bei Infektionskrankheiten nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Veränderungen erfahren.

Diese Arneth'sche Blutforschungsmethode, die die kernmorphotischen Eigenschaften der neutrophilen weissen Blutkörperchen als Grundlage für die Erkenntnis ihrer biologischen und pathologischen Entwicklung annimmt, wurde von Seiten vieler Forscher lebhaft in Diskussion gezogen und die Ergebnisse derselben stimmten mit denen Arneths im grossen und ganzen überein. Die Forscher waren jetzt nicht nur bestrebt, die Nachprüfungen der Arneth'schen Theorie vorzunehmen, sondern sie haben vielmehr dieselbe noch erweitert, indem sie bei der Beurteilung einer Krankheit nicht nur auf die Zahl der Kerne des neutrophilen Blutbildes, sondern auch auf die Grösse derselben, auf die Färbbarkeit der Granula ein besonderes Gewicht legten. So z. B. Zelenski (359), welcher die Arneth'-

sche Theorie für einen grossen und prinzipiellen Fortschritt in der Hämatologie ansieht, stellt durch seine Untersuchungen fest, dass nicht nur die Zahl der Kerne, sondern auch die Grösse der Zellen und die Färbbarkeit der Granulationen diagnostische Merkmale für das jeweilige Entwicklungsstadium der neutrophilen Leukocyten abgibt. Seine eigenen Erfahrungen beziehen sich auf das Blut gesunder und kranker Säuglinge. Er fand als markantes Zeichen eine ausserordentliche Labilität des Leukocytengewichts und eine auffällig starke Reaktion gegenüber den unbedeutendsten Krankheitserscheinungen. Esser (74) untersuchte das neutrophile Blutbild der künstlich und natürlich ernährten Säuglinge und kommt zu dem Schlusse, dass bei normal ernährten Brustkindern die mit mehrfach fragmentierten Kernen versehenen Leukocyten verhältnismässig zahlreicher vertreten sind als bei Erwachsenen; dass sie dagegen schon nach eintägiger Kuhmilchdarreichung zugunsten der ein- und zweikernigen zurücktreten. Bei allaiment mixte der Kinder fand der Verfasser ein mehr dem des Erwachsenen ähnliches Blutbild und wie bei Infektionskrankheiten, fanden sich bei Ernährungsstörungen des Säuglings ganz erhebliche Veränderungen des neutrophilen Blutbildes. Also der Autor konnte demnach am anatomischen Substrat der weissen Blutkörperchen die Einwirkung artfremder Nahrung auf den Säugling nachweisen. W. A. Wolff (352) zog zu seiner Untersuchung die Eiterung der weiblichen Geschlechtsorgane heran und konnte konstatieren, dass eine höhere Kernzahl der neutrophilen Leukocyten eine desto günstigere Prognose eines Falles darstellt. Die Ergebnisse

seiner Untersuchung führen ihn zu dem Resultate, dass wir in der Leukocytenkurve ein diagnostisches Hilfsmittel zur Feststellung eines Eiterherdes besitzen, während die Kernzahlkurve ein prognostisches Hilfsmittel bietet.

Was die Lymphocyten anbelangt, so ist darüber die Literatur noch zahlreicher als diejenige der Neutrophilen.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, auf das Forschungsgebiet der Lymphocytenlehre näher einzugehen. Wir erwähnen nur das Notwendige.

Die Ursache der Verminderung der kleinen Lymphocyten am Anfangsstadium des Typhus und die Zunahme derselben in späteren Krankheitswochen ist nach unserer Meinung wohl zum Teil auf Typhotoxine zurückzuführen, wie ich es oben auseinandergesetzt habe.

Was die Vermehrung resp. die Verminderung der eosinophilen Leukocyten im Blute anbetrifft, so herrscht darüber zur Zeit keine einheitliche Meinung. Ehrlich (67) hat seinerzeit darauf aufmerksam gemacht, dass im Froschblut die eosinophilen Zellen sich zum Teil von einer progressiven Metamorphose der fixen platten Bindegewebszellen ableiten. Da die eosinophilen Zellen bei einer grossen Anzahl von chronischen Hautkrankheiten (Psoriasis, Prurigo, Ekzem etc.) im Blute vermehrt gefunden wurden, so sind Canon, Neusser (238), Jodassohn der Meinung gewesen, dass diese Zellen in der Haut selbst entstehen und von hier aus in das Blut übergehen und so in demselben vermehrt erscheinen. Dabei fügt Canon dazu, dass weniger die Art der Hauterkrankung, oder die lokale Inten-

sität derselben, von Einfluss bei der Vermehrung der Eosinophilen zu sein scheint, als die Ausdehnung des Krankheitsprozesses. Zappert ist dagegen der Ansicht, dass das Fieber einen grossen Teil der polynukleären Leukocyten vernichtet, dass es, wenn diese Vernichtung der Vorstufen der eosinophilen Zellen zu weit gehe, nicht mehr zur Bildung dieser letzteren kommen könne. Andererseits nimmt er zur Erklärung der Vermehrung der eosinophilen Zellen am Ende und nach dem Ablauf des Fiebers an, dass Stoffe im Blute, der Entwicklungsstätte der Leukocyten, zirkulieren, die eine rasche Evolution der Leukocyten verursachen. Ehrlich (66) dagegen ist der Meinung, dass die Vermehrung der eosinophilen Zellen stets auf chronische Veränderungen der blutbereitenden Organe hindeutet.

Also, wie ersichtlich, herrscht zur Zeit nur Meinungsverschiedenheit über das verschiedene Verhalten der verschiedenen Leukocytenarten bei Infektionskrankheiten, speziell bei Typhus, und nur mühsame, fleissige Arbeit auf diesem Gebiete ist im stande, uns künftig diese geheimnisvolle Erscheinung klar zu stellen.

Wir verlassen damit die hämatologische Diagnose des Abdominaltyphus (im engeren Sinne) und wenden uns zu einem neuen fruchtbringenden Untersuchungsgebiete, dessen Verwertbarkeit gerade bei der Feststellung des Typhus abdominalis eine eminente, ja man kann sagen **eine entscheidende** Rolle spielt. Diese Untersuchungsmethode, über welche unten ausführlich die Rede sein wird, nimmt unzweifelhaft bei der Typhusdiagnose, bezüglich ihrer Zuverlässigkeit, die erste Stelle ein und wird wohl auch in Zu-

kunft dieselben Ansprüche machen. Mit der Entdeckung und Einführung dieser Methode in die Medizin, wurde uns mit einem Schlage Tür und Tor in ein ganz neues Gebiet geöffnet, dessen Leistungsfähigkeit von niemand mehr angezweifelt wird. Das sind die Reaktionen des Typhuserregers selbst und der Nachweis desselben im menschlichen Organe. Damit kommen wir also zur serologischen und bakteriologischen Diagnose des Typhus abdominalis.

C. Serologische und bakteriologische Diagnose.

XIV. Gruber-Widal'sche Reaktion und Agglutination nach Ficker.

Die erste Mitteilung über das Agglutinationsphänomen datiert vom Jahre 1896, als es zuerst Gruber in München und dann Widal in Paris gelungen war, diese höchst willkommene und wichtige Serodiagnose in den Symptomenschatz des Abdominaltyphus einzuführen. Diesen Mitteilungen gehen aber fundamentale Untersuchungen von **R. Pfeiffer** (258) **und seiner Schüler** voraus, die sich mit mühevollem Studium des gegen Cholera und Typhus immunisierten Meerschweinchenblutserums und der Wirkung desselben auf die betreffenden Mikrorganismen beschäftigt haben. Pfeiffer und Kolle (259) konnten nämlich mit ziemlicher Sicherheit feststellen, dass ein gegen Typhusbacillen immunisiertes Meerschweinchenserum die Fähigkeit gewinnt, die tödliche Menge von Typhusbacillenkultur bei intraperitonealer Einspritzung zur Auflösung zu bringen und dadurch das betreffende Tier gegen die Wirkung der Bacillen zu schützen: die Bakterien werden sofort nach der Injektion unbe-

weglich, sie quellen auf, zeigen bald die Degenerationserscheinungen (körnigen Zerfall) und nach 15—20 Minuten werden sie völlig aufgelöst. Es stellte sich bei weiteren Versuchen heraus, dass diese „lysogenen“ Eigenschaften des gegen den Typhusbacillus immunisierten Meerschweinchenserums, auch das Serum der Typhusrekonvaleszenten in höchstem Masse besitzt und so wurde im Serum der, den Typhus überstandenen Kranken die spezifische Eigenschaft entdeckt, welche erstens es gestattet den bis dahin nicht erbrachten einwandfreien Beweis, die scharfe Identifizierung des Typhusbacillus von allen ihm ähnlichen Bakterien, besonders aber vom Bacterium coli zu erzielen; und zweitens, was noch wichtiger erschien und worauf die oben genannten Forscher vom Anfang an aufmerksam machten, es kann „die spezifische Blutveränderung für nachträgliche Diagnose eines überstandenen Typhusprozesses bei den Rekonvaleszenten verwertet werden“. Mit dieser grundlegenden Pfeiffer'schen Entdeckung wurde also zum ersten Mal die Spezifität des Typhusbacillus sicher erwiesen.

Ein weiterer Fortschritt war in dieser Richtung zu bezeichnen, als es wieder Pfeiffer und seinen Schüler Issaeff und Ivanoff (142) in Deutschland und Metschnikoff (218), Bordet (20) u. a. in Frankreich gelungen war den Nachweis zu erbringen, dass das Gelingen und der positive Ausfall der Reaktion nicht im geringsten die Peritonealhöhle des Meerschweinchens voraussetzt, sondern die Reaktion sich ohne jede Störung unter bestimmten Bedingungen auch in vitro, also im Reagenzglase vollziehen kann. Dadurch wurden

also die technischen Schwierigkeiten der Reaktion, indem man sie vom Heranziehen des Tierexperimentes unabhängig machte, beseitigt.

Eine endgültige Verlegung der Methode aus dem Laboratorium in die Praxis wurde endlich durch die wichtigen Arbeiten Gruber's (104) und seiner Schüler [Durham (61), Grünbaum (106, 107 und 108) u. a.] erzielt, indem sie gezeigt haben, dass „ebenso wie das Blutserum eines immunisierten Tieres, das eines Menschen, nach überstandenem Typhus im Reagenzglase mit Typhusbouillonkulturen zusammengebracht, die Bazillen alsbald unbeweglich mache, sie zu Häufchen zusammenbacken und in Form eines flockigen Niederschlages zu Boden sinken lasse." Diese Tatsache wurde gleichzeitig aber unabhängig von Gruber, auch von Pfeiffer und Kolle (260) festgestellt. Es wurde diese Erscheinung auf den Gehalt des Immunserums an eigentümlichen hypothetischen Körpern zurückgeführt, die von Gruber als **Agglutinine** oder **Glabrificine**, von Pfeiffer als **Paralysine** bezeichnet wurden. Gruber hat dem Phänomen den Namen **Agglutination** gegeben.

Die fruchtbringenden Arbeiten der Forscher auf diesem Gebiete wurden noch bedeutungsvoller, als es dem Pariser Bakteriologen Widal (349 und 350) gelungen war den Beweis zu führen, dass die Agglutination auch eine Reaktion der Infektionsperiode darstellt. Er konnte zeigen, dass das Agglutinationsvermögen des Typhusserums nicht nur in der Rekonvaleszens, sondern schon bald nach dem Beginne der Krankheit am

Ende der ersten und am Anfange der zweiten Krankheitswoche auftritt. Widal hat auch gezeigt, dass man dabei in zweierlei Weise vorgehen kann: entweder man prüft das Serum der typhusverdächtigen Kranken auf dem mikroskopischen Wege (d. h. die Feststellung der Beweglichkeit und Agglutination der Typhusbazillen im hängenden Tropfen mit Benützung eines Serums in der angegebenen Verdünnung) oder noch einfacher auf makroskopischem Wege und damit teilt er das Agglutinationsphänomen in zwei Abteilungen ein: auf mikroskopische und makroskopische Serumreaktion.

Nachdem auf diese Weise die Methode ausgebaut war, wurde sie von zahlreichen Forschern aller Länder zur Untersuchung gezogen, in mancher Richtung vereinfacht und bestätigt, ja sogar auch eingeschränkt. Es ist nicht unsere Aufgabe, auf alle Einzelheiten dieser Arbeiten einzugehen und es ist wohl unmöglich in dieser Hinsicht nur einen Versuch zu machen, da ja die Literatur in dieser Richtung kolossal angewachsen ist. So z. B. zählt Köhler (157) in seinem Buche von 1901 bereits 614 Arbeiten auf. Und welche rapide Fortschritte das Studium des Agglutinationsphänomens in den letzten Jahren macht, ist jedem der sich mit der Literatur beschäftigt, genügend bekannt. Daher sei mir hier gestattet, nur einige Namen von Forschern zu nennen, welche die Methode zuerst nachgeprüft und zur Vereinfachung und zur weiteren Ausbildung derselben beigetragen haben. Von französischen Forschern sei besonders erwähnt: Chantemesse und Décobert (50), Dieulafoy (52), Achard und Bensaude (1), Catrin und Widal (41), Widal und Sicard (303), Artaud und Baryon

(9), Du Mesnil de Rochemont (217). Von deutschen Namen sei besonders hervorgehoben: Stern (315, 316 u. 317), Haedke (114), C. Fraenkel (85), Jez (138), Pick (261), Kolle (161), Gruber (105), Levy und Gissler (184), Breuer-Lichtheim (26), E. Fraenkel (87), Fraenkel und Otto (246), v. Leube (182), Berliner und Cohn (14) u. a. Von den englischen seien besonders erwähnt: Durham (58, 59 u. 60), Horton-Smith (129 u. 130), Marsden (210) und von italienischen endlich Tarchatti (323) und Fontana (81).

Es hat sich aber bald eine ungewünschte Tatsache herausgestellt, welche von grosser Bedeutung für die Beurteilung des Reaktionsausfalls in einzelnen Fällen sein konnte, wenn man sie von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus beurteilen sollte. Es war nämlich gelungen festzustellen, dass die verschiedenen Stämme von Typhuskulturen verschieden empfindlich für die Agglutinationswirkung sind, sodass jeder Beobachter für die Beurteilung des Ausfalls der Reaktion an die Fähigkeit seiner Kultur angewiesen war. Es war daher begreiflich, warum trotz einer und derselben Methode, welche in einzelnen Untersuchungsanstalten ausgeübt wurde, doch verschiedene Resultate erzielt wurden. Daher schwankten zwischen den einzelnen Instituten auch die Angaben über die Verdünnungsgrenze, welche zur Begründung der Typhusdiagnose für die Agglutination verlangt werden muss. Abgesehen davon, setzte ihre Ausführung allgemeine bakteriologische Kenntnisse und der praktischen Erfahrung entsprechende Einrichtung voraus.

Sowohl angesichts dieser Sachlage, als auch des

Umstandes, dass es nicht jedem Praktiker gelingt, immer die frischen, lebenden Typhuskulturen zur Verfügung zu haben, geschweige denn für die Anstellung des Versuches die nötigen Utensilien (Mikroskop, Brutöfen etc.) zu besitzen, war es mit Freude zu begrüssen, dass es Ficker (76) gelungen war, eine neue Agglutinationsprobe in die Typhusdiagnose einzuführen und dadurch das Verfahren im vollen Umfange auch dem praktischen Arzte zugänglich zu machen. Die Vorzüge derselben bestanden, wie oben erwähnt wurde, in folgendem:

1. Die Ausführung des Versuches ohne lebende Typhuskultur.
2. Die Ausführung des Versuches ohne Blutschrank.
3. Die Ausführung des Versuches ohne Mikroskop.

Sein hierzu verwandtes „Typhusdiagnosticum“ stellt eine Aufschwemmung der abgetöteten, zerriebenen Typhusbacillen mit zirka 10% Glyzerin und etwas Karbolsäurezusatz dar.

Die Idee, statt der lebenden Typhuskulturen abgetötetete Kulturen zu verwenden, war ja nicht neu. Schon Landsteiner (176), Widal und Sicard, Förster (79 und 80), Lion (189), Rolly (279) u. a. haben mit einer durch Formol abgetöteten Bouillonkultur Versuche angestellt und dabei die Agglutinabilität derselben festgestellt. Proescher (263) brachte dagegen eine Formalin-Typhusbouillonkultur zur Anwendung.

Wenn aber das Ficker'sche Typhusdiagnosticum vor allen diesen Methoden allgemeine Beliebtheit und einen Vorzug hatte, so war es damit zu erklären,

dass die Probe ein einheitliches, gleichmässiges Resultat lieferte.

Dass die Ficker'sche Modifikation der Gruber-Widal'schen Reaktion in vieler Hinsicht die letztere vereinfacht hat, leuchtet jedem ein. Um das Typhusdiagnosticum endgültig als wertvolles diagnostisches Mittel anzusehen, war es vor der Hand erforderlich die Ficker'sche Modifikation mit der Gruber-Widal'schen Reaktion in Vergleich zu ziehen, um zu sehen, ob man mit der ersteren dieselben Resultate erzielt wie mit der letzteren. Zur Lösung dieser Aufgabe haben verschiedene Forscher, so z. B. Kühn, Kasarinow (143), Radzikowski (267 und 268), Skutetzky (311), Datta (49), Ehrsam (68), Meyer (221) u. a. Untersuchungen angestellt, welche sie dahin geführt haben, dass das Typhusdiagnosticum von Ficker die volle Sicherheit und Spezifität beanspruchen darf.

Es fehlte gewiss auch nicht an Einwendungen gegenüber Ficker's Diagnosticum, dass es ein unzuverlässiges diagnostisches Hilfsmittel sei. Wenn aber die volle Zuverlässigkeit und der Vorzug des Diagnosticums durch die von zahlreichen Forschern ausgehenden Untersuchungen, wie von Eichhorst Lion, Gramann (101), Rolly, Meyer, Radzikowski, Skutetzky, Martinecky (211), Blum (16), Vervoort (339), Borelli (21), Kasarinow, Minelli (226), Meyerhoff (222), ihre Bestätigung fanden, so dürfen wir die einzelnen Autoren, welche dem Diagnosticum den Vorzug absprechen wollen, wie Schrumpf (298) und einige andere das tun, vollständig ignorieren.

Es ist nicht notwendig, weiter in dieser Angelegenheit das Wort zu ergreifen; wir selbst stim-

men mit dem Meyer'schen Schlusssatz überein: „Die Anwendung des Typhusdiagnosticums Ficker führt nicht nur zu den gleichen Resultaten wie das ursprüngliche Verfahren, sondern ist diesem aus theoretischen und praktischen Gründen vorzuziehen und kann deshalb Klinikern und Praktikern empfohlen werden".

Dass das Ficker'sche Diagnosticum noch einen grossen Vorzug hat, zeigt uns die Untersuchung von van Loghem (196). Er konnte feststellen, dass durch die Benutzung des Ficker'schen Diagnosticums verschiedenartige Hemmungserscheinungen, welche von Komplementen, Immunkörpern und durch Erhitzung entstandenen Hemmungskörpern hervorgerufen werden, vermieden werden können, wahrscheinlich durch die Schädigung des Rezeptorenapparates. Er empfiehlt daher, das Diagnosticum bei Komplementablenkungsversuchen anderen komplementbindenden Bazillensuspensionen vorzuziehen.

Nach dieser ausführlichen Einleitung zum Agglutinationsphänomen, wollen wir uns zu unseren Patienten wenden und sehen, wie sich die Gruber-Widal'sche Reaktion bei ihnen verhält.

Wir haben bei jedem Kranken das Serum, welches unter aseptischen Kautelen nach der oben ausführlich geschilderten Weise gewonnen wurde, in wöchentlichem Intervall auf Agglutinationsvermögen geprüft und zwar stets mit Verwendung des Ficker'schen Diagnosticums. Unseren ursprünglichen Prinzipien folgend, geben wir hier die erzielten Resultate in der Kurvenform wieder, wobei wir der Einfachheit und Übersichtlichkeit halber nur

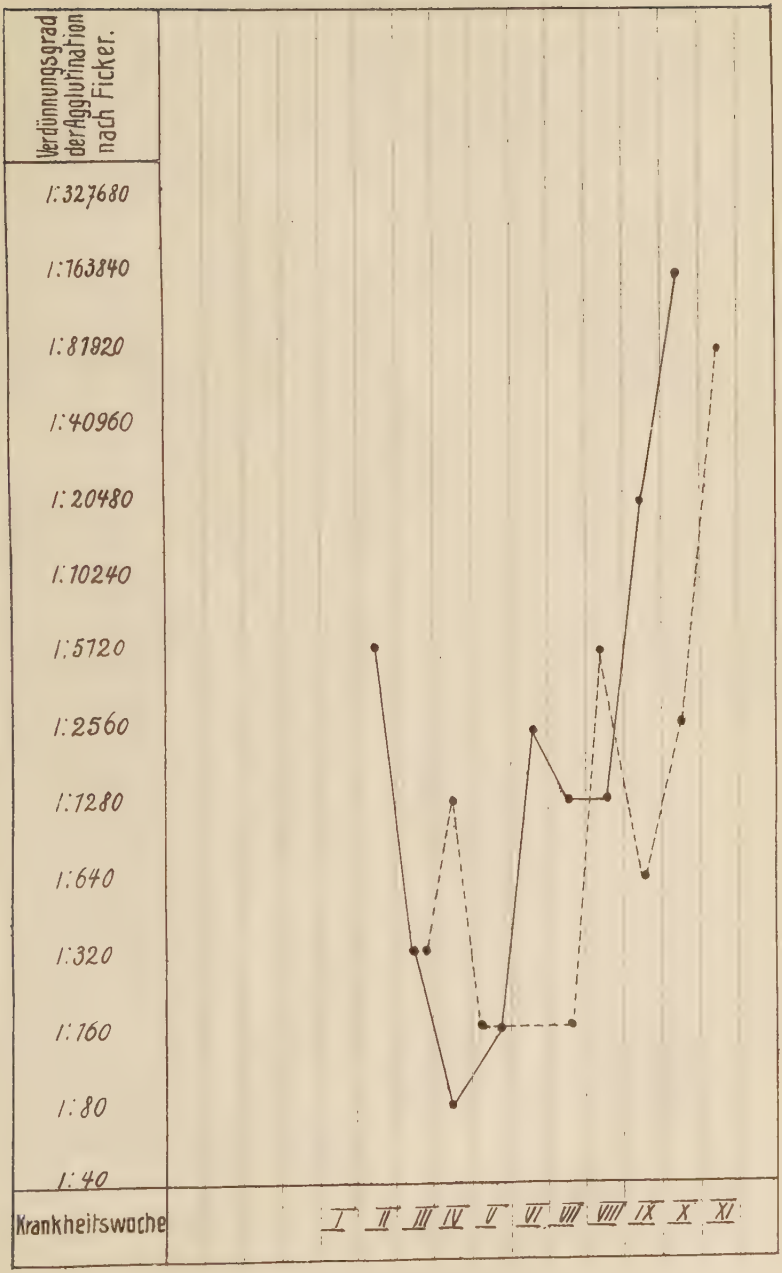
die Kurven von zwei Patienten zur graphischen Darstellung bringen. (S. Kurve V.)

Sieben Patienten kamen zu uns in der zweiten Krankheitswoche mit mehr oder weniger ausgesprochener Agglutination, deren Titerhöhe zwischen 1:160 bis 1:5120 schwankte.

Wir konnten aus dem Ausfall der Agglutinationskurve in den späteren Krankheitswochen folgende recht interessante Tatsache konstatieren. Wenn wir die auf der Kurve V abgebildeten beiden Kurven näher mit einander vergleichen, so sehen wir daraus, dass dieselben in den ersten vier bis sieben Krankheitswochen zwischen den einzelnen Titrationswerten schwanken. Bei allen unseren Kranken treffen wir entweder in der vierten, fünften oder sechsten resp. siebenten Krankheitswoche einen niederen Titerwert, von welcher Zeit sich die Agglutinationskurve wieder zu heben beginnt; und in den folgenden Krankheitswochen steigt sie derart in die Höhe, dass das Serum jeder folgenden Woche einen höheren Agglutinationswert zeigt als in der vorhergehenden. Aus meinen Beobachtungen kann ich folgenden Schluss ziehen: In den ersten vier bis sieben Krankheitswochen findet eine Schwankung des Agglutinationsvermögens des Serums statt. Um diese Zeit erreicht die Agglutination das relativ niedrigste Niveau. In den darauffolgenden Wochen steigt es wieder treppenförmig in die Höhe und kehrt nicht mehr in das ursprüngliche Niveau zurück. Das ist die Eigentümlichkeit der Agglutinationsverhältnisse bei unseren Patienten. Unseren Beobachtungen widerspricht die Angabe von Krüssl (169), welcher konstatieren

Curve V

Agglutinationscurve.



konnte, dass die Agglutinationshöhe ihr Maximum in der dritten Woche erreicht. Um diese Zeit, wie oben bemerkt ist, konnten wir entweder einen Abstieg oder eine Schwankung der Agglutinationskurve konstatieren (siehe auch Kurve V).

Zunächst fragt es sich, ob der positive Ausfall der Agglutination bei der Verdünnung 1:160 (der niedrigste Wert des positiven Ausfalls der Reaktion bei der Aufnahme in die Klinik) mit voller Sicherheit für das Vorhandensein des Typhus abdominalis spricht. Die Beantwortung dieser Frage ist wichtig für die Verwertung des Agglutinationsphänomens für die Frühdiagnose des Abdominaltyphus.

Pfeiffer hat schon bei seinen Versuchen auf die Wichtigkeit der quantitativen Verhältnisse hingewiesen. Obwohl er konstatieren konnte, dass auch die gesunden Menschen in ihrem Blutserum agglutinierende Stoffe beherbergen, welche die Typhusbacillen in Auflösung bringen, hebt er doch andererseits hervor, dass verhältnismässig viel grössere Mengen des Normalserums nötig sind, um denselben eine erforderliche lysogene Eigenschaft zu geben, während geringe Mengen des Immunserums diesen Anforderungen vollständig beikommt. Später haben Widal und Sicard, Gruber, Grünbaum, Stern, Breuer-Lichtheim, Kühnau (171 und 172), Kasel (144), van Oordt (240), Scheffer (294) u. a. diese Tatsache bestätigt und dabei hervorgehoben, dass das Serum Gesunder oder anderweitig Erkrankter entweder gar nicht agglutiniert oder erst, wenn das Verhältnis oder die Verdünnung der Blutserummenge zu derjenigen der Typhusbazillenbouillonkultur 1:10, selten 1:20, ganz ausnahmsweise 1:50 beträgt.

Ich habe zu diesem Zwecke eine ganze Reihe von Versuchen an gesunden Menschen angestellt und konnte nachweisen, dass kein einziger davon bei der Verdünnung 1:80 ein positives Resultat gab. Der positive Ausfall der Agglutination schwankte vielmehr zwischen 1:10 und 1:40. Für die Richtigkeit meiner Beobachtung an gesunden Menschen sprechen auch die Erfahrungen von Kühn, Rostoski, Köhler, Sklower (310) u. a. Um die Sache noch anschaulicher zu machen, erlaube ich mir aus der genauen Untersuchung des letzten Autors einige Zahlen anzuführen. Bei der Prüfung der 100 nichttyphösen Sera auf die Agglutination hat sich bei ihm herausgestellt, dass in 25% seiner Fälle bei 1:30 und in 1% bei 1:40 die Gruber-Widal'sche Reaktion positiv auszufallen pflegt.

Aus diesen Tatsachen können wir folgenden Schluss ziehen: Für die Beurteilung des Ausfalls der Gruber-Widal'schen Reaktion ist das Verhältnis des verwendeten Serums zur Menge der Typhuskultur wichtig: je geringer die zur Auslösung der Reaktion notwendige Menge des Serums ist, um so sicherer ist die Diagnose.

Von den oben genannten Autoren wird der niedrigste Grenzwert der Agglutination auf 1:50 gesetzt und mit Recht. Auf Grund unserer Beobachtungen können wir sagen, dass der positive Ausfall der Reaktion bei der Verdünnung über 1:50 fast immer für den Abdominaltyphus spricht, vorausgesetzt, dass der betreffende Kranke diese Krankheit nicht durchgemacht hat. Aus diesem Gesichtspunkte konnten wir bei allen unseren Patienten angesichts

des positiven Ausfalles der Reaktion (minimale Grenze der positiven Agglutinationsprobe bei Verdünnung 1:160) die Diagnose auf den Typhus stellen. In der Tat hat die weitere Beobachtung des Krankheitsverlaufes unsere Diagnose bestätigt.

Was das zeitliche Auftreten der Reaktion anbelangt, so hat Widal dasselbe auf das Ende der ersten Krankheitswoche gesetzt. Die späteren Erfahrungen haben aber gezeigt, dass das Serum nur in der Minderzahl der Fälle vor Ablauf der ersten Woche die Agglutinationsreaktion gibt; die Regel ist vielmehr, dass das Serum erst am Anfang der zweiten Woche (zwischen dem siebenten und zehnten Krankheitstage) die agglutinierende Eigenschaft besitzt, obwohl der negative Ausfall der Reaktion in der ersten Woche nicht gegen den Typhus spricht. Ich selbst verfüge über einen Fall (eine Wärterin, die im Spital angesteckt wurde) bei dem ich am dritten Krankheitstage die Agglutination geprüft habe, wo dieselbe noch bei einer Verdünnung 1:160 positiv ausfiel. Tobiesen (328), Jung, Villièr et Battlex, Brion und Kayser (28) berichten ebenfalls über Typhusfälle, bei welchen die Reaktion schon am zweiten resp. dritten Krankheitstage positiv ausfiel. Es scheint nach allen diesen zuletzt erwähnten Beobachtungen, dass die Agglutination auch frühzeitig auftreten kann, was nur durch zahlreiche Beobachtungen am Anfangsstadium der Erkrankung entschieden werden kann, sobald viele solche Fälle frühzeitig in die Behandlung kommen.

Nicht unerwähnt möchte ich lassen, dass von Curschmann, Liebermeister, Schumacher (300) u. a. auch Fälle beobachtet wurden, bei denen trotz des bestehenden sicheren Typhus die Agglu-

tination während des ganzen Krankheitsverlaufes gänzlich ausblieb. Aber diese Fälle gehören, wie Curschmann mit Recht betont, zu den „aller grössten Ausnahmen".

Was die diagnostische Bedeutung des Agglutinationsphänomens anbetrifft, so wurde durch die Untersuchungen von Stern, Hünermann (132), Sion und Negel (308), Breuer und Kayser (25), Jürgens (140), Korte (162), Klinger (153), Müller (229), Lubowski und Steinberg (198), Walter (343), Loele (193) u. a. die Gruber-Widal'sche Reaktion bedeutend eingeschränkt, indem diese Autoren mit ziemlicher Sicherheit nachweisen konnten, dass

1. nicht jedes Typhusserum jeden Typhusbazillenstamm agglutiniert und
2. die Agglutination auch bei anderweitigen Erkrankungen und unter verschiedenen Versuchsbedingungen auftreten kann.

Trotzdem halte ich die Agglutinationserscheinung für ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel und die Bedeutung derselben in der Diagnose des Abdominaltyphus, aber besonders in differential-diagnostischer Hinsicht überragt nach meiner Meinung alle bis jetzt besprochenen Symptome entschieden.

Auf die theoretische Erklärung des Agglutinationsphänomens sowie auf die ausführliche Auseinandersetzung des Verhaltens desselben bei anderen Krankheiten und die Ursache derselben will ich hier nicht eingehen und behalte sie mir für meine spätere Veröffentlichung vor.

Ich habe bei unseren Patienten die Temperatur- und Agglutinationskurve mit einander verglichen um der Frage näher treten zu können, ob irgend welche Beziehungen zwischen diesen beiden Faktoren sich finden lassen. Wie bekannt, ist gerade in letzter Zeit die Stimme mehr und mehr laut geworden, dass ein Zusammenhang zwischen der Agglutination und der Körpertemperatur zu konstatieren ist. Lüdke (204) hat ja, wie bekannt, in den letzten Jahren seine Aufmerksamkeit auf die Körpertemperatur einerseits, und die Agglutination — bezw. Antikörperbildung andererseits gelenkt und konnte durch die zahlreichen vorzüglich gelungenen Tierexperimente zeigen, dass „durch Wärmezufuhr von aussen, durch Erregung des Wärmezentrums und durch Injektion chemischer Substanzen, die eine erhöhte Temperatur bewirken, die Antikörper — bezw. die Agglutininbildung angeregt, beschleunigt, gesteigert, und wenn die Produktion von Schutzstoffen abgeklungen, in geringem Grade wieder hervorgerufen werden kann".

So wert- und bedeutungsvoll die Versuche meines verehrten Lehrers bei Tieren sind, so konnte ich **bei Menschen**, bei sieben unserer Typhuskranken, gerade den umgekehrten Verlauf der Temperatur- und Agglutinationskurve konstatieren und zwar in dem Sinne, **dass sich die Agglutination des Blutserums umso niedriger herausstellte, je höher die Körpertemperatur war.** Der Übersichtlichkeit halber gebe ich hier eine Kurve des Temperatur- und Agglutinationsverlaufes von zwei Typhuskranken.

Wenn wir diese Kurven näher betrachten, so können wir feststellen, dass, **in je höheren Regionen sich die Körpertemperatur bewegt, desto niedriger**

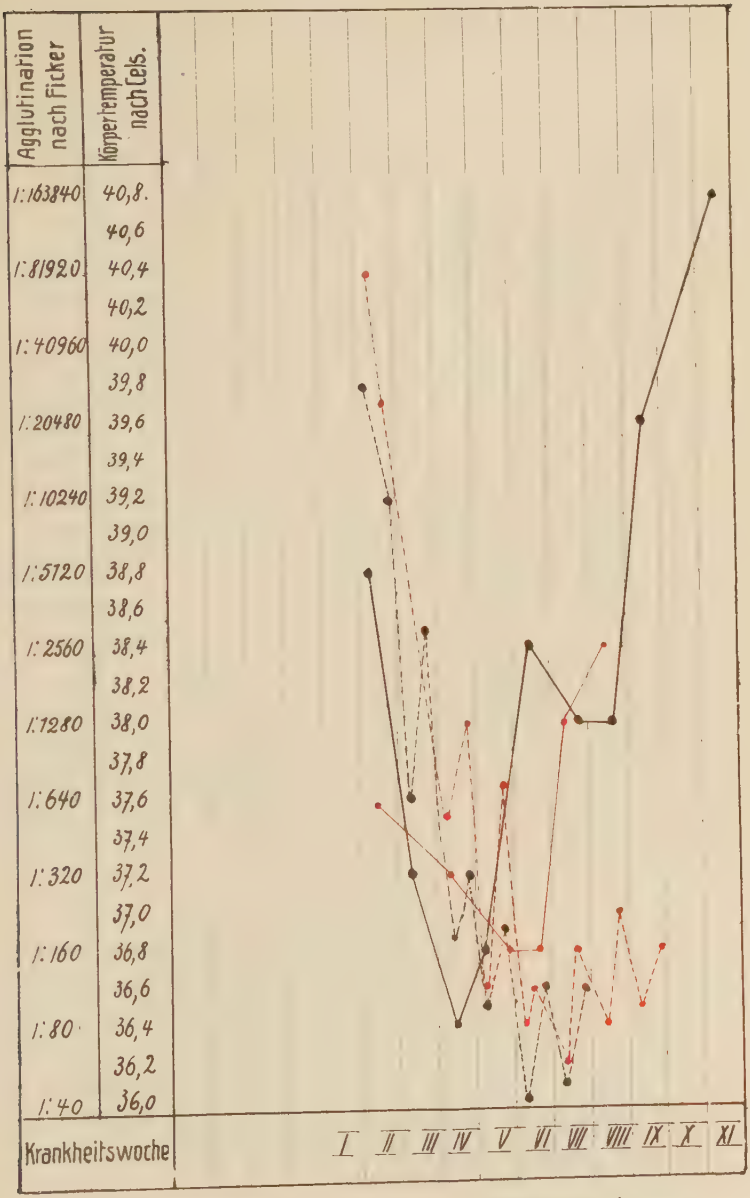
der Agglutinationswert zu sein pflegt. Sobald aber die Temperatur ihre normale Grenze erreicht und sich innerhalb derselben bewegt, so beginnt die Agglutinationskurve sich staffelförmig zu erheben, und bei weiterem normalen Temperaturverlauf steigt der Agglutinationswert immer mehr zur Höhe. (Siehe Kurve VI).

Auf Grund der experimentellen Studien von Lüdke, Fukuhara (90) u. a. mussten wir erwarten, am Anfangsstadium der Erkrankung, also um die Zeit, wo die absolute Körpertemperatur in einer beträchtlichen Höhe schwankt, und der Kranke hoch fiebert, gerade also um die Periode, welche den ersten vier Krankheitswochen entspricht, einen relativ höheren Agglutinationswert des Serums zu bekommen, als in den darauffolgenden Wochen, wo die Temperatur sich in den physiologischen Grenzen bewegt. Wie aber aus der Kurve VI hervorgeht, ist bei unseren Patienten gerade das Umgekehrte der Fall. Hier spielen sicher noch andere Momente mit, welche unbedingt berücksichtigt werden müssen.

Vielleicht wäre diese Verschiedenheit der Ergebnisse von Lüdke und meiner Untersuchungen dadurch zu erklären, dass entweder beim Tierkörper, resp. experimentell hervorgerufenen Agglutininbildung in demselben, ganz andere Bedingungen obwalten, als im Körper von typhuskranken Menschen; oder bei dem Tierexperimente nur **eine partielle Anregung gewisser Zellen** zur Agglutininbildung stattfindet, welche erlischt, sobald die künstlich hervorgerufene Temperaturerhöhung aufhört, während bei den typhuskranken Menschen gewissermassen alle Zellen zur Agglutininproduktion angeregt sind und trotz des Nachlasses des Fiebers diese Zellen

Curve VI

Agglutinations-und Temperaturcurve.



---- Temperaturcurve
___ Agglutinationscurve
} Fall I

..... Temperaturcurve
___ Agglutinationscurve
} Fall II

in derselben Richtung, also in Agglutininproduktion weiter arbeiten.

Ferner hängt, wie wir bei unseren Patienten konstatieren konnten, die Agglutinationsproduktion resp. der Ausfall ihrer Titerhöhe nicht von der Schwere der Erkrankung ab. Wie bei schweren, so waren wir imstande, auch bei leichteren Fällen den höheren Agglutinationswert des Serums zu finden.

Zu allen diesen unbekannten Ursachen der Erhöhung resp. der Verminderung der Agglutinationsproduktion, überhaupt allen Schutzkörpern, kommt aber noch eine hinzu, welche unzweifelhaft eine grosse Rolle bei allen diesen Vorgängen zu spielen vermag, d. i. **die Widerstandsfähigkeit des einzelnen Individuums und die Reaktion seiner gesamten Körperorgane.**

Nachdem wir die Gruber-Widal'sche Reaktion mehr oder weniger ausführlich behandelt haben, wollen wir auch die neueste serologische Diagnose bei Abdominaltyphus in den Bereich unserer Besprechung ziehen, um wenigstens einen Überblick über dieselbe zu gewinnen. Zuerst wäre zu nennen:

XV. Ophthalmoreaktion.

Dem Prinzip der Ophthalmoreaktion bei Typhus abdominalis liegt derselbe Gedanke zugrunde, wie der von Wolff-Eisner angegebenen Konjunktivalreaktion bei Tuberkulose. Die Ophthalmoreaktion wurde als diagnostisches Hilfsmittel zur Feststellung des Typhus in aller letzter Zeit von Chantemesse (36) in die Medizin eingeführt. Sein Ver-

fahren besteht darin, dass er mittels Alkohol aus Typhustoxinlösung einen Niederschlag erzeugt, der das Typhustoxin enthält. Davon werden nach seinen Angaben 0,0002 gr in einem Tropfen Wasser aufgelöst und in den unteren Konjunktivalsack eingeträufelt. In 6 bis 12 Stunden nach der Instillation erzeugt sie bei Typhuskranken und Rekonvalescenten eine Entzündung des Bindehautsackes, welche mit Rötung, Tränenfluss und sero-fibrinösen Exsudat einhergeht. Beim Gesunden zeigt sich eine nur vorübergehende Rötung des Auges, ohne dass es zu einer stürmischen Reaktion, wie es bei Typhuskranken der Fall ist, kommt. Da wir selbst bei keinem unserer Patienten die Versuche mit Ophthalmoreaktion ausgeführt haben und also keine Erfahrung darüber haben, so müssen wir zur Entscheidung der Frage, ob die Methode sich wirklich zur Feststellung des Typhus abdominalis verwerten lässt, die Untersuchungen und Befunde anderer Autoren in das Feld unserer Betrachtung ziehen. Da aber andererseits das Verfahren noch des jüngsten Datums ist, so dürfen wir hier nicht viele Leistungen erwarten, um ein abschliessendes Urteil fällen zu lassen.

Zuerst wäre die Arbeit von Zupnik (362) zu nennen. Bei der Instillation der, feine Flocken enthaltenden, milchig-trüben Flüssigkeit des Typhusbazillenextraktes in den Konjunktivalsack von 16 gesunden Meerschweinchen und 8 mit Agarkulturen von jeden der acht zur Typhusgruppe gehörigen Bakterien 16 Stunden zuvor intraperitoneal infizierten Kaninchen, konnte er in keinem Falle ein positives Resultat bekommen. Weitere Versuche mit absolut klarer Flüssigkeit desselben Typhusextraktes ergaben:

bei 5 fiebernden Typhen — 4 positive und 1 negatives Resultat; 1 fraglicher Typhus — negativ; 7 Fälle von überstandenem Typhus (vor wenigen Tagen bis vor 50 Jahren) — 5 mal positive, 1 mal zweifelhafte, 1 mal negative Reaktion; 3 andersartige Erkrankungen: 2 positive und 1 negative Reaktion; 4 Gesunde — 1 negative, 3 postive Reaktion. Er spricht die Vermutung aus, dass vielleicht die 3 Gesunden, die positiv reagierten, Typhusbazillenträger waren. Seine Schlussfolgerung ist: die Ophthalmoreaktion eignet sich nicht zur Sicherung eines bestehenden Typhus.

Während also Zupnik der Ophthalmoreaktion jede diagnostische Bedeutung abspricht, halten Malisch (209), Beckers (12), Meroni (216), Orszàg (243), Hamburger (116), Braga (23), Kraus, Lusenberger und Russ (165) u. a. die Reaktion für ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel.

Die meisten Autoren heben aber hervor, dass die Reaktion nach 6 Stunden, wie sie Chantemesse in seiner ersten Veröffentlichung angibt, nicht zu verwerten ist. So z. B. stellt Orszàg durch seine Untersuchungen fest, dass der Einfluss der Kachexie oder Anämie auf den Ausfall der Reaktion von grosser Bedeutung ist, insofern, als man nach 6 Stunden die Entscheidung der Resultate in dieser oder jener Richtung nicht erwarten darf. Er erklärt den negativen Ausfall der Reaktion bei Typhusrekonvaleszenten dadurch, dass der Typhus abdominalis, wie wir auch oben bei der Blutdiagnose betont haben, als langdauernde Krankheit oft mit beträchtlicher Anämie einhergeht und daher ist begreiflich, dass die Reaktion bei Rekonvaleszenten oft versagt.

Wenn wir die Ergebnisse der oben genannten Forscher über die Ophthalmoreaktion bei Abdominaltyphus zusammenfassen, so lautet dieselbe:

1. Die Ophthalmoreaktion ist nicht charakteristisch für Typhus abdominalis bei einer Prüfung nach 6 Stunden, da sie auch bei anders Erkrankten in demselben Zeitraum positiv ausfallen kann.

2. Nach 24 Stunden geben die meisten Fälle von fieberndem Typhus abdominalis positive Reaktion (ausser bei allgemeiner Überempfindlichkeit). Negativer Ausfall ist bei Fiebernden mit grösster Wahrscheinlichkeit gegen Typhus zu verwerten.

3. Typhusrekonvaleszenten reagieren etwa in der Hälfte der Fälle positiv.

4. Bei anderen Krankheiten ist in den meisten Fällen die Reaktion nach 24 Stunden negativ, obwohl positive Resultate auch beobachtet wurden.

Da bei allen solchen Methoden die Reaktionsfähigkeit der Kranken gegen verschiedene Toxine geprüft wird, so dürften nach meiner Meinung die Stärke und die Dauer der Reaktion, die verschiedene Qualität der angewandten Typhustoxine, die konjunktivale Empfindlichkeit und die Konstitution der Kranken eine nicht unbedeutende Rolle im Zustandekommen der Reaktion spielen. Wir wissen das ja auch zur Genüge von der Tuberkulinreaktion. Wir haben schon oben bei der Besprechung der Gruber-Widal'schen Reaktion (nach Pfeiffer) darauf aufmerksam gemacht, dass die Intensität der Typhustoxine vom Typhusstamme, von der Herstellungsweise und der Zeitdauer, die seit der Bereitung verflossen ist, abhängig ist. Genau dieselbe Erscheinung liegt auch hier vor. Es ist eine bekannte Tatsache, dass die Virulenz der Bakterienstämme nicht

das Mass der Toxingiftigkeit sein kann. Andererseits wissen wir aus der Bakteriologie, dass die Labilität des Typhustoxins gerade eine beträchtliche ist. Daher stimme ich Orszàg bei, wenn er die Verschiedenheit der Ergebnisse bei einzelnen Autoren auf die verschiedene Wirksamkeit der verschiedenen Toxine zurückführt und **füge hinzu, dass von einem einheitlichen Resultat und von der Beurteilung der Verwendbarkeit der Reaktion kaum die Rede sein kann, solange kein beständiges Toxin vorhanden ist** — wie Tuberkulin oder Calmett'sche Testflüssigkeit, Ficker'sches Diagnostikum.

Was die Zeit des Auftretens der Ophthalmoreaktion anbetrifft, so gibt Malisch an, dass die Reaktion schon am dritten bis sechsten Tage des Typhus auftritt. Demnach wäre also die Reaktion als frühdiagnostisches Hilfsmittel anzusehen.

XVI. Kutane Impfung.

Was die Hautreaktion bei Impfung mit abgetöteter Typhuskultur anbelangt, so beruht dieselbe auf demselben Prinzip wie kutane Impfung bei Tuberkulose nach Pirquet.

Während Zupnik und Lück (201) die kutane Methode zur Diagnose des Typhus geeignet finden, spricht Orszàg für die Unbrauchbarkeit derselben. Zupnik konnte feststellen, dass die kutane Impfung bei drei andersartigen Erkrankungen negativ ausfiel, während die Ophthalmoreaktion bei denselben Fällen positive Resultate ergab. Ausserdem reagierten zwei fiebernde Typhen und zwei Kranke, die vor 17 resp. 50 Jahren Typhus überstanden hatten, positiv. Es

ist interessant, nebenbei zu bemerken, dass die Agglutinationsprobe bei dem letzten positiv ausfiel.

Die beiden neuen Methoden, die Ophthalmo- und Kutanreaktion, sind eben erst in die Klinik eingeführt und es bedarf wohl noch genauer Nachuntersuchungen und Nachprüfungen, um sie als Hilfsmittel zur Feststellung der Typhusdiagnose zu verwerten. Die letzte betrifft auch die Komplementablenkungsmethode und Präzipitinreaktion.

XVII. Komplementablenkungsmethode.

Wenn ich über Komplementbindungsverfahren von Kolle-Wassermann (344) in der Diagnose des Typhus abdominalis sprechen will, so geschieht das wegen der theoretischen, hoch interessanten Überlegungen; denn, wie die Forscher Leuchs und Schoene (183), Kentzler und Kiralyfi (147) mit Recht betonen, ist die Methode sehr umständlich und macht in ihrer heutigen Form auf eine klinische Verwertung bei Typhus abdominalis nur in Ausnahmefällen Anspruch. Denn sie stellt selbst im Laboratorium auch für Geübtere eine schwer zu handhabende Methode dar, geschweige denn, wie sie da vom Praktiker Verwendung finden sollte. Daher stimmen wir mit dem Schlusssatz von Renaux (271) überein: „Cette réaction de fixation (de l'alexine) a été pratiquée un grand nombre de fois, et toujours avec succès, par Widal et Le Sourd. En pratique, elle ne peut être cependant substituée à la réaction d'agglutination, plus facile à réaliser. Cette méthode présente un intérêt scientifique considérable, **mais l'application pratique en est moins facile et plus délicate que la réaction de Widal.**“

Wir haben nur bei zwei unserer Patienten die Komplementablenkung bestimmt: bei einer Patientin am Ende der ersten Krankheitswoche, und bei der zweiten am Ende der zweiten. Im ersten Fall war die Reaktion positiv, in dem zweiten — negativ.

Die spärlichen Angaben über Komplementbindungsverfahren bei Typhus abdominalis lassen uns kein Urteil darüber gewinnen, ob die Methode bei Abdominaltyphus verwendbar sei. Zupnik und Spät (312) haben 20 Blutsera von typhoiden Kranken auf das Vorhandensein von Gegenkörpern mittels der Komplementablenkungsmethode untersucht. Nur bei 11 dieser Kranken gelang ein einwandfreier Nachweis von Antikörpern, während bei sechs weiteren nur eine minimale Andeutung eine Hemmung der Hämolyse zu verzeichnen war. Bezüglich des Antigennachweises mit der Ablenkungsmethode hatten die Verfasser vollkommen negative Resultate trotz der verschiedensten Variierungen der Versuchsbedingungen. Sie kommen zu dem Schlusse, dass sich zwischen Agglutination und Ablenkung in Bezug auf diagnostische Leistungsfähigkeit beider Methoden keine Parallele ziehen lässt, da sie sich in ihren Resultaten nicht decken. Fast derselben Meinung ist auch Browning (29). Die Untersuchungen von Leuchs und Schöne an 21 Typhusfällen lassen die Verfasser ihrer Meinung dahin Ausdruck geben, dass die Komplementbindungsmethode auch in menschlichen Seris bei Typhus eine für die Diagnose verwertbare Reaktion darstellt. Sie ist ebenso wie die Agglutination, wenn auch nicht absolut, so doch relativ spezifisch und kann unter Umständen bei frischen Fällen früher auslösbar sein als die Agglutination.

Man hat auch gedacht, durch die Komplementablenkungsmethode die Bazillenträger zu entdecken und dadurch die Gefahr der Infektion beim Verkehr mit solchen scheinbar gesunden Menschen auf eine minimale Grenze herunterzudrücken. Schöne (297) wollte diese Aufgabe lösen und daher hat er das Blut von drei Typhusbazillenträgern auf den Gehalt an spezifischen komplementbindenden Stoffen untersucht und dabei gefunden, dass nur bei einem davon (sehr schweren, eben erst überstandenem Typhus) die Reaktion positiv ausfiel.

Wenn wir auf die theoretische Seite der Frage eingehen, so müssen wir besonders hervorheben, dass bei allen diesen Vorgängen, die offenbar nichts anderes darstellen, als den Organismus von der Invasion der dem Körper feindlichen Mikroorganismen und schädlichen Stoffen zu schützen, **die Leukocyten, Immunkörper und Alexine eine hervorragende Rolle spielen.**

Dass diese Vorgänge als Abwehrmassregel des Organismus gegenüber der Infektion aufzufassen sind, beweisen die schönen Arbeiten von Moro und Popetschnigg (227), welche bei akuten Infektionskrankheiten (Typhus und Pneumonie) die hämolytische Kraft bezw. den Komplementgehalt des Serums entschieden höher gefunden haben, als bei Normalserum und nichtinfektiösen Krankheiten. Aus diesem Befunde ziehen sie den Schluss, dass der negative Ausfall der hämolytischen Serumreaktion im Laufe einer Krankheit ein signum mali ominis bedeutet und als ein schlechtes prognostisches Zeichen gilt. Ob in jedem Falle dieser Schluss gezogen werden darf, scheint mir recht unwahrscheinlich. Denn von Seite

Bartels und Neumann (10) ist der Zweifel erhoben worden, ob überhaupt dem Alexine oder der polynukleären oder mononukleären Phagocytose bei der Bekämpfung der in den lebenden Organismus eingedrungenen infektionsfähigen Bazillen (Tuberkelbazillen) eine ausschlaggebende Rolle zukommt. Diese letzteren Autoren meinen vielmehr, dass die Phagocytose vorwiegend dazu bestimmt erscheint, eingedrungene Bazillen in die Lymphdrüsen oder sonstigen Stätten mit Lymphocytensammlungen zu schaffen, wo der eigentliche Vernichtungskampf gegen die Infektionserreger und die Gifte geführt wird.

Dass diese Autoren mit ihrer Behauptung entschieden zu weit gehen, leuchtet jedem ein. Abgesehen davon, dsss durch die tausenden Versuche und Experimente erwiesen und als eine wohl bekannte Tatsache anzusehen ist, dass bei der Vernichtung der Keime den Leukocyten bezw. den Phagocyten eine nicht passive, sondern **recht energische aktive Rolle zukommt,** widersprechen den Ausführungen der Verfasser auch die teleologischen Überlegungen, indem man die Anwesenheit der Phagocyten, Komplemente, Immunkörper usw. unbedingt in kausalem Zusammenhang mit den in den Organismus eingedrungenen Mikroorganismen bringt. Sie werden eben vom Organismus zum Kampfe gegen Feinde geschickt und es wäre falsch, zu behaupten, dass diese Gebilde nur zu einer passiven Fähigkeit, einer Abschaffung der Feinde in eine andere Stätte, berufen sind, ohne sich dabei an der Vernichtung derselben zu beteiligen. Für meine letztere Ansicht sprechen auch die vorzüglichen Experimente von Petersson (256). Er konnte bei der intraperitonealen Infektion des Meerschweinchens

mit Typhusbazillen beobachten, dass die Anwesenheit von Leukocyten in der Bauchhöhle die Veranlassung zur erhöhten Sekretion von Komplement bezw. Immunkörper aus den Gefässen zu geben scheint.

XVIII. Präcipitinreaktion.

Die von Fornet zuerst angegebene Präcipitinreaktion hat keinen grossen Wert für die Diagnose des Typhus und daher bringen wir sie nur der Vollständigkeit halber in Erwähnung.

XIX. Nachweis der Typhusbazillen im Blute.

„Die bakteriologischen Ermittelungen des Typhusbacillus geben allein sicher die Richtung an, in welcher gegen den Typhus vorgegangen werden muss.“ von Drigalski.

Der Nachweis des Bacterium typhi im Blute ist das **wichtigste diagnostische Hilfsmittel** bei der Typhusdiagnose. Wenn wir uns einerseits die recht trügerischen Symptome des Abdominaltyphus gerade am Anfang der Erkrankung vergegenwärtigen, und andererseits die Tatsache, dass wir das früheste Stadium der Erkrankung mit keiner der uns bisher zur Verfügung stehenden klinischen Untersuchungsmethoden nachweisen können, in das Auge fassen, so können wir begreifen, warum der direkte Nachweis des Erregers im strömenden Blute gerade in der letzten Zeit eine so grosse Bedeutung gewonnen hat. Mit Freude müssen wir anerkennen, dass die Zeit, wo die Diagnose bezw. die Frühdiagnose des Abdominaltyphus eine ungeheuere Schwierigkeit machte, schon längst

überwunden ist und wir jetzt in einer glücklichen Ära angelangt sind, wo wir mit Stolz sagen können, dass wir imstande sind, schon in den ersten Tagen der ersten Krankheitswoche die Diagnose des Typhus abdominalis durch die direkte Züchtung des Bacterium typhi aus dem Blute innerhalb 24—48 Stunden zu sichern. Die Zeit ist schon längst in Vergessenheit geraten, wo der schöne wohlklingende Ausspruch des alten Meisters Wunderlich noch seine Wirkung und Geltung in vollem Umfange hatte: „Beim ersten Beginn der Symptome die Diagnose zu machen, ist geradezu unmöglich. Man kann höchstens aus der Übereinstimmung der Umstände des Falles mit einzelnen beim Typhus gewöhnlichen Initialsymptomen eine Vermutung über die Natur der sich entwickelnden Krankheit haben, muss aber auf die zahlreichen Täuschungen gefasst sein. Vor der Mitte der ersten Woche ist **niemals** eine auch nur annähernde Bürgschaft für die Richtigkeit der Diagnose möglich". So bedeutungsvoll dieser Wunderlich'sche Satz seinerzeit auch war, so hat er unzweifelhaft in diesem Jahrzehnte fast keine Bedeutung mehr. Wir wissen ja, dass durch die bakteriologische Blutuntersuchung nicht nur in der ersten Woche, sondern schon im Prodromalstadium der Krankheit, wo der Kranke sich gar nicht bettlägerig fühlt und nur über Beschwerden unbestimmter Natur zu klagen hat, wie z. B. Kopf- und Halsschmerzen, Unlust zum Arbeiten, etwas Hitzegefühl und drgl. mehr, also zu einer Zeit, wo die Diagnose mit keinem uns zur Verfügung stehenden Hilfsmittel eruiert werden kann, Fieber oder noch besser ein einziger Schüttelfrost genügen, um mit grosser

Wahrscheinlichkeit behaupten zu können, dass der Nachweis des Bacterium typhi aus dem Blute uns mit Sicherheit gelingen wird, und damit auch die Diagnose der Krankheit selbst.

Der Wert des direkten Nachweises des Bacterium typhi im Blute ist ganz sicher ein sehr beträchtlicher. Seine wissenschaftliche und praktische Berechtigung ist eine doppelte: ihre Einführung in die Medizin ist mit Freude zu begrüssen, weil alle diagnostische Hilfsmittel, die wir hinsichtlich der Erkennung des Typhus abdominalis besitzen, nur einen relativen Wert haben, und eine Sicherung der Typhusdiagnose in jedem wichtigeren Falle als sehr wünschenswert erscheinen lassen müssen. Die Methode als solche aber ist zweitens einer wissenschaftlichen Beachtung auch deshalb würdig, weil sie eine gewisse Selbständigkeit zeigt, und keineswegs nur einen vergleichenden oder ergänzenden Wert gegenüber den oben erwähnten anderen Symptome besitzt.

Es ist hier wohl nicht der Platz über die Bedeutung des Nachweises des Bacterium typhi ausführlich zu berichten, da ja dieselbe für jeden wissenschaftlichen Forscher als bekannt vorausgesetzt werden darf.

Wenn ich bei meiner weiteren Besprechung vom Nachweis des Bacterium typhi in den verschiedenen Se- und Exkreten, wie z. B. vom Nachweis desselben im Stuhle, im Harne, im Schweisse, im Sputum, in Roseolen etc. etc. absehe, so geschieht das deswegen, weil ich einerseits bei meinem Literaturstudium über diesen Gegenstand nur auf einen Vorzug des Nachweises der Typhusbazillen im strömenden Blute gestossen bin, und zweitens weil

wir selbst an unseren Patienten nur diese letzte Methode ausgeübt haben, wegen ihrer Exaktheit und Zuverlässigkeit hinsichtlich der erzielten Resultate. Menzer (214) und Thiemich (324) haben daher vollständig recht, wenn sie betonen: „ . . . . . Im ganzen darf man wohl sagen, dass Zeit und Mühe, die bei derartigen Untersuchungen (des Fäces, Harns etc.) aufgewandt wurden, in keinem Verhältnisse standen zu den auf diesem Wege gewonnenen diagnostischen Ergebnissen. Weit leichter und schneller gelänge der Nachweis des Typhusbacillus, wenn man ihn dort aufzufinden vermöchte, wo jene störenden Begleiter (die zu den Coligruppen gehörenden Bazillen) fehlen: in der Milz und im Blute".

Es sind Fälle in der Literatur genug bekannt, wo die verschiedenen Krankheiten klinisch unter dem Bilde des Typhus abdominalis verlaufen sind, aber nur die bakteriologische Blutuntersuchung Aufschluss gab, dass man es trotzdem nicht mit dem Abdominaltyphus zu tun hatte. Ich betone, dass es die Anfangsstadien der Krankheit sind, welche zur klinischen Fehldiagnose Anlass bieten, obwohl auch bei längerer Dauer des Leidens Irrtümer in der oben geschilderten Weise unterlaufen. Die moderne Medizin hat darauf aufmerksam gemacht und mit Recht, dass als absolut beweisend heutzutage nur das Ergebnis der bakteriologischen Blutuntersuchung gelten kann, in erster Linie durch den direkten Nachweis des spezifischen Erregers im Blute, und in zweiter Linie durch die Erkennung desselben an seinen Antikörpern; und diese beiden Methoden, besonders aber die erste, sind durch nichts zu ersetzen.

Dass in der Diagnostik der akuten Infektionskrankheiten überhaupt die bakteriologische Blutuntersuchung oft ein sehr wertvolles, zuweilen aber das einzige und souveräne Mittel ist, beweisen uns die Untersuchungen von G. Kiralyfi (149), Schoebl (296), Bozzolo (22) u. a. So fand Kiralyfi, dass in 80 Fällen, bei denen es sich 60mal um akute Infektionskrankheiten handelte, das Resultat in der Hälfte der Fälle positiv war. Bei Carcinom, bei schweren Anämien und Leukämien, die mit Fieber einhergehen, ergab dagegen die Untersuchung meist ein negatives Resultat.

Wie steht es speziell mit dem Nachweise des Bacterium typhi im Blute von Typhuskranken?

Es haben sich mit der Beantwortung dieser Frage eine ganze Reihe von namhaften Autoren beschäftigt. Zu diesem Zwecke wurden verschiedene Wege vorgeschlagen, um ein sicheres Resultat zu bekommen. Die einen empfahlen das Blut aus einer beliebigen Stelle des Körpers zu entnehmen. Die anderen zogen wieder die Entnahme desselben aus den Roseolaflecken vor und die dritten schlagen vor, die direkte Blutentnahme sogar aus der Milz zu machen, da die letztere als Hauptdepots der Typhusbazillenanhäufung angesehen wurde. Es ist nicht die Aufgabe dieser Arbeit, auf die Vorzüge und Nachteile dieser verschiedenen Methoden einzugehen und beschränke ich mich nur auf die Methode, welche durch ihre zuverlässigen und sicheren Resultate alle bisher ausgeübten Verfahren übertroffen hat und das ist die direkte Entnahme des Blutes aus der Vene.

Die aller ersten Versuche, die Typhusbazillen

aus dem Blute zu züchten, fielen merkwürdigerweise negativ aus. So z. B. blieben bei den Fraenkel'schen Versuchen (84), den Typhusbacillus im Blute von fiebernden Typhuskranken nachzuweisen, die gegossenen Platten steril. Zu denselben Resultaten kamen auch Simonds und Fraenkel (306 und 307), Gaffky, Rütimeyer (289), Merkel und Goldschmidt (215), Seitz (302), Janowski (134), Heim, Lucatello (199), Wiltschour (351) und Stagnitta (313). Den negativen Befunden dieser Autoren steht die grössere Anzahl der positiven Ergebnisse folgender Forscher gegenüber: Bozzolo, Meisels (212), Almquist (2), Pasquale (248), Sudakow (321), Thiemich (325), aber besonders in der neueren Zeit haben Rolly (279 und 280), H. Krause (165), Memmi (213), Brion und Kayser, Hirsch, Quillen und Levy (123), Meyerstein (224), Castellani (40), Schottmüller (299), Courmont und Lesieur (47), Busquet (33), Novotny (239), Lüdke (205), Renaux und viele andere durch wert- und bedeutungsvolle Untersuchungen das Auftreten der massenhaften Typhusbazillen schon in den allerersten Krankheitstagen in der Blutbahn bestätigt.

Wodurch die negativen Resultate der oben erwähnten namhaften Forscher am Anfang zu erklären sind, wissen wir nicht. Vielleicht haben die mangelhaften Methoden und die ungenaue Identifizierung des Typhusbacillus als solchen, welch letztere gerade in der letzten Zeit eine kolossale Vervollkommnung erlangt hat, die erwähnten Autoren zu falschen Resultaten geführt.

Die Tatsache bleibt aber bestehen, und das wollen wir besonders betonen,

dass wir heutzutage in Stand gesetzt sind, bei jedem Typhuskranken den Erreger aus dem Blute **im Laufe von 24—48 Stunden zu züchten.**

Bei allen unseren Patienten, welche in der ersten, zweiten und dritten Krankheitswoche Aufnahme in die Klinik fanden, haben wir das Blut auf die Anwesenheit des Typhusbacillus untersucht und konnten binnen 24—48 Stunden viele an der Zahl variierenden Typhuskolonien konstatieren. Dabei ergab sich in 3 Fällen die interessante Tatsache, dass die Zahl der Typhuskolonien mit dem Verlaufe des Fiebers gar nicht zusammenhing, d. h. bei afebriler Periode trafen wir die Typhusbazillen im Blute genau so wie bei fieberhaften, obwohl wir betonen müssen, dass in den späteren Krankheitswochen die Kolonien relativ spärlicher auftraten, als in den ersten Krankheitswochen. (Siehe Tabelle I pag. 119) So z. B. fanden wir bei einer Patientin in der ersten Krankheitswoche auf den drei Blutagarplatten acht Kolonien gewachsen. Bei der Untersuchung des Blutes derselben Kranken in der zweiten Woche, konnten wir nur fünf Kolonien konstatieren. Die Zahl der auf drei Platten vorhandenen Kolonien waren bei der zweiten Patientin in der zweiten Krankheitswoche sechs, in der dritten Woche wuchsen nur fünf Kolonien auf (s. Tab. I). Diese unsere Beobachtung, dass die Bazillen in der ersten Krankheitswoche am zahlreichsten im Blute zu treffen sind, während sie später aus dem Blute mehr und mehr verschwinden, wird auch durch die Untersuchungen von Meyerstein, Hirsch, Quillen und Levy, Rolly u. a. vollständig bestätigt.

Tabelle I.

	I. Krankheitswoche				II. Krankheitswoche				III. Krankheitswoche				V. Krankheitswoche				VII. Krankheitswoche			
	Die Zahl der gegossenen Blutagarplatten	Die Zahl der aufgegangenen Typhuskolonien	Der Grad der positiv. Agglutin. nach Ficker		Die Zahl der gegossenen Blutagarplatten	Die Zahl der aufgegangenen Typhuskolonien	Der Grad der positiv. Agglutin. nach Ficker		Die Zahl der gegossenen Blutagarplatten	Die Zahl der aufgegangenen Typhuskolonien	Der Grad der positiv. Agglutin. nach Ficker		Die Zahl der gegossenen Blutagarplatten	Die Zahl der aufgegangenen Typhuskolonien	Der Grad der positiv. Agglutin. nach Ficker		Die Zahl der gegossenen Blutagarplatten	Die Zahl der aufgegangenen Typhuskolonien	Der Grad der positiv. Agglutin. nach Ficker	
Fall I	—	—	—		—	—	—		—	—	—		3	1	1:80		3	0	1:160	
Fall II	3	8	1:320		3	5	1:1230		—	—	—		—	—	—		—	—	—	
Fall III	—	—	—		3	6	1:320		3	5	1:640		—	—	—		—	—	—	

Die Zahl der von uns beobachteten Fälle ist so gering und die bakteriologischen Blutuntersuchungen so fragmentär (wegen der Scheu der meisten Patienten vor dem Aderlass und der Abneigung des Kranken gegen die Hergabe einer grossen Blutmenge), dass wir daraus keinen Schluss ziehen dürfen.

Was die Häufigkeit des Auftretens des Typhusbacillus im Blute anbelangt, so konnten wir bei allen vorgenommenen Untersuchungen stets die Typhusbazillen im Blute nachweisen. Rolly konnte in 88% sämtlicher Typhusfälle Typhusbazillen aus dem Blute züchten. Lüdke erzielt durch seine Untersuchungen 95%, Hirsch, Quillen und Levy 78%, Castellani 86%, Schottmüller und seine Mitarbeiter 83%, Courmont und Lesieur 100%, Busquet 100%, Kayser 96% positive Resultate.

Über den Zeitpunkt, zu dem am leichtesten der Nachweis der Typhusbazillen im Blute gelingt, ist aus der geringen Zahl unserer Fälle kein Schluss zu ziehen, zumal nie eine Untersuchung vor dem Ende der ersten Woche vorgenommen werden konnte. Angesichts aber der Tatsache, dass der Typhus abdominalis im Beginne offenbar eine echte Bakteriämie darstellt, können wir die Vermutung aussprechen, dass es schon in einer ziemlich frühen Krankheitsperiode, also in den ersten vier Krankheitstagen möglich sein dürfte, den Erreger im Blute anzutreffen. Diese unsere Vermutung ist um so mehr berechtigt, als tatsächlich Schottmüller und Lüdke am zweiten, Rolly am dritten, und Hirsch, Quillen und Levy am vierten Krankheitstage imstande waren, die Typhusbazillen im Blute nachzuweisen. Man kann also

daraus ersehen, was für eine eminente Leistungsfähigkeit der bakteriologischen Blutuntersuchung gerade im Beginn der Erkrankung zukommt. Dieser frühzeitige Nachweis des Typhusbacillus im strömenden Blute in einer Zeit, in der uns die meisten übrigen Symptome noch im Stich lassen, machen diese Methode zu einem unschätzbaren diagnostischen Hilfsmittel.

Die seinerzeit von Schottmüller aufgestellte Hypothese, dass bei dem Unterleibstyphus die Keimzahl der Typhusbazillen im Blute im geraden Verhältnis zur Höhe des Fiebers und Schwere des Falles stünde und daher die niedrigen Keimzahlen eine günstige, hohe aber eine schlechte Prognose abgeben, wurden die sorgfältigen Untersuchungen von Conradi, Rolly u. a. widerlegt. Diese Autoren konnten zeigen, dass weder die Menge der durch die Blutkultur nachweisbaren Typhuserreger in Beziehung zum Krankheitsverlauf steht, noch die Anwesenheit der Typhusbazillen in der Blutbahn eine Temperatursteigerung hervorruft. Unsere Beobachtung lässt auch uns diesen Autoren anschliessen, nachdem wir bei unseren Patienten ebenfalls konstatieren konnten, dass weder das Fieber und die Schwere der Krankheit in Beziehung zu der Zahl der Keime im Blute steht, noch aus der Menge der Bazillen im Blute prognostische Schlüsse zu ziehen sind. Neuere Untersuchungen von Lüdke bestätigen die Schottmüller'sche Hypothese in dem Sinne, dass die Anzahl der Keime oft in einem proportionalen Verhältnis zur Schwere des einzelnen Falles und zur Höhe des Fiebers steht, obwohl er imstande war, während des fieberlosen Rekonvaleszenzstadiums die

Typhuskeime im Blute nachzuweisen. Bezüglich der Prognose sagt Lüdke folgendes: „ . . . . Doch wäre die Aufstellung **allgemein** gültiger prognostischer Schlüsse aus den Bakterienzahlen im kreisenden Blute verfehlt".

Infolge mehr oder weniger systematischer bakteriologischer Blutuntersuchungen bei 3 unserer Patienten, konnten wir feststellen, dass ein Zusammenhang zwischen der Zahl der auftretenden Keime im strömenden Blut und der Agglutinationskurve besteht und zwar in der Richtung, dass mit dem Anstieg der Agglutinationskurve die Zahl der Typhusbazillen im Blute abnimmt und umgekehrt. Die Tabelle I soll diesen Befund illustrieren.

Diesen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Typhusbacillus im Blute und dem Ausfall der Agglutination haben auch Lüdke, Stühlern (319) u. a. konstatiert.

Wir haben oben über die verschiedenen Nährböden ausführlich gesprochen und wollen wir gleich an den bakteriologischen Nachweis des Typhusbacillus im Blute die Frage anschliessen, welche Züchtungsmethode sich vorteilhaft erweist, wenn man in zweifelhaften Fällen die auf Blutagarnährboden aufgewachsenen Kolonien noch genauer und schärfer identifizieren will. Ich selbst habe recht selten davon Gebrauch gemacht, da ich in der Person meines verehrten Lehrers Herrn Privatdozent Dr. Lüdke eine erfahrene Autorität auf dem Gebiete der klinischen Bakteriologie hatte, welcher jedesmal imstande war in zweifelhaften Fällen die Frage in dieser oder jener Richtung zu entscheiden; da, wo es sich um zweifelhafte Kolonien handelte, haben

wir unsere Zuflucht zu dem von Conradi und v. Drigalski angegebenen Nährboden genommen. Dieses Verfahren zur Identifizierung der Typhusbazillen hat entschieden einen bedeutenden Vorzug vor allen angegebenen Methoden wegen seiner Zuverlässigkeit. Es würde uns zu weit führen, wenn wir alle durch dieses Verfahren gewonnenen positiven Resultate der Reihenfolge nach in Erwähnung bringen wollten. Lüdke sagt diesbezüglich: „Von den Nährböden, die durch Wachstums- und Färbungsdifferenzen Coli- und Typhusbazillen von einander unterscheiden lassen, oder andere, differente Keimarten in der Entwicklung hemmen, sei nur der Conradi—v. Drigalski'sche Nährboden hervorgehoben, der mir zur näheren Differenzierung der Typhusbazillen die besten Resultate lieferte. Oft kann bei Verwendung dieser Züchtungsmethode in einem weit früheren Stadium, als es mit dem Widal'schen Verfahren möglich ist, eine zuverlässige Diagnose gestellt werden". In demselben Sinne sprechen auch Bohne (17), Weber (345), Krause u. a. Ich führe zum Schlusse den schönen Satz aus der Renaux'schen Arbeit an. Er äussert sich über Conradi's Verfahren folgendermassen: „Cette méthode est beaucoup plus fidèle que la première (l'agglutination et la fixation d'alexine). Elle permet de décoler l'agent étiologique du typhus dès le cinquième ou le sixième jour de l'affection, souvent même avant l'apparition de la réaction d'agglutination".

Fassen wir zum Schlusse die Ergebnisse der eifrigen Forschungen auf dem Gebiete des Typhus abdominalis in ein Gesamtbild, so können wir aus dem reichen Stoffe nach dem heutigen Stande der

Wissenschaft folgende Symptome als besondere Ecksteine in dem zu einem umfangreichen Gebäude sich ausgestalteten Baue hervorheben. Dieselben sind nach der Reihe ihrer Werte die folgenden:

1. Bakteriologischer Nachweis des Typhusbacillus im Blute.
2. Gruber-Widal'sche Reaktion.
3. Leukopenie.
4. Das Auftreten der Roseolen.
5. Relative Verlangsamung des Pulses.
6. Der Verlauf der Temperatur.
7. Ehrlich'sche Diazoreaktion.
8. Milztumor, Typhuszunge etc. etc.

Ich bin mir wohl bewusst, dass die Anzahl meiner Fälle durchaus nicht dem Maasse entspricht, welches zu bestimmten Schlussfolgerungen ausreicht. Aber meine Untersuchungen mögen nur eine Ergänzung zu denjenigen zahlreichen Beobachtungen sein, welche sich in weiterer Ausdehnung mit dieser Frage befasst haben.

Der Verfasser hat an dieser Stelle noch der angenehmen Pflicht zu genügen, **seinen hochverehrten Lehrern, Herrn Geheimrat Prof. Dr. v. Leube** für die gütige Überlassung des Materials zu vorliegender Arbeit und **Herrn Privatdozent Dr. Lüdke** für die freundliche Unterstützung bei ihrer Ausführung seinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Achard und Bensaude, Soc. méd. des Hôp. de Paris. Nov. 27. 1896.
2. Almquist, Ref. Baumgarten Jahresbericht S. 219. 1890.
3. Angerer, Klinische und experimentelle Untersuchungen über Resorption von Blutextravasaten. Würzburg 1879.
4. Apert, Bulletin medical. Nr. 88. 1898.
5. Arneth, Die neutrophilen weissen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. Jena 1904.
6. Arneth, Neutrophile Leukocyten bei Infektionskrankheiten. Münch. med Woch. Nr. 25. 1904.
7. Arneth, Experimentelle Untersuchungen zum Verhalten der weissen und roten Blutkörperchen bei Infektions- und Intoxikationsversuchen. Münch. med. Woch. Nr. 45, 1904.
8. Arneth, Zu meinen Blutuntersuchungen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 87, H. 3 u. 4.
9. Artand und Baryon, La presse médicale. Nr. 78. 1898.
10. Bartel und Neumann, Leukocyt und Tuberkelbacillus. Ztralbl. f. Bakteriologie. Bd. XL, H. 5.
11. Barth, Zeitschrift f. klin. Medizin. Bd. 54. 1895.
12. Beckers, Ophthalmoreaktion bei Typhuskranken. Münch. Med. Woch. Nr. 28. 1909.
13. von Bergmann und Angerer, Würzburger Festschrift. 1882.
14. Berliner und Cohn, Münch. med. Woch. Nr. 37. 1900.
15. Blum, Wiener klin. Wochenschrift. 1899.
16. Blum, Serodiagnostik des Typhus abdom. mittels des Fickerschen Diagnostikums. Münch. med. Woch. Nr. 41. 1904.
17. Bohne, Vergleichende bakteriologische Blut-, Stuhl- und Urinuntersuchungen bei Typhus abdominalis. Ztschr. f. Hygiene. Bd. 61, H. 2.
18. Boissier de Sauvages, Nosologia methodica T. I. Amselod 1768.
19. Bonne, Thèse Paris 1876 (cit. nach Curschmann).
20. Bordet, Annales de l'institut Pasteur 1895.

21. Borelli, Wert und Technik des Ficker'schen und Asakawaschen Typhusdiagnostikums. Reform. med. Nr. 48. 1904.
22. Bozzolo, Über typhöse Septikämie mit Berücksichtigung der atypischen Typhusfälle. 63. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Bremen 15.—19. September 1890.
23. Braga, Ophthalmoreaktion bei Typhus. Riform med. Nr. 7. 1908.
24. Brecht, Dissertation. Berlin 1883.
25. Breuer und Kayser, Über die Verwendbarkeit des Agglutinationsphänomens zur klinischen Diagnose des Typhus abdom. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Bd. 43.
26. Breuer-Lichtheim, Berliner klin. Woch. Nr. 47 u. 48. 1896.
27. Brieger, Refer. Münch. med. Woch. 1895.
28. Brion und Kayser, Klinisch-bakteriologische Erfahrungen bei Typhus und Paratyphus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 85. H. 5 u. 6.
29. Browning C. H., Agglutination und Komplementschwund. Wien. klin. Woch. Nr. 15. 1906.
30. Brum, Diazoreaktion bei Pneumonie, Morbillen und Typhus. Inaug.-Diss. Berlin 1883.
31. Buchner, Berl. klin. Woch. 1890.
32. Buchner, Münch. med. Woch. 1891.
33. Busquet, Refer. Zentralblatt f. Bakteriol. Bd. 33.
34. Bücklers, Über den Zusammenhang der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute mit dem Vorkommen der Charcot-Leyden'schen Krystalle in den Fäces bei Wurmkranken. Münch. med. Woch. 1894.
35. Canon, Über eosinophile Zellen und Mastzellen im Blute Gesunder und Kranker. Dtsch. med. Woch. Nr. 10. 1892.
36. Chantemesse, L'ophthalmo-diagnostic de la fièvre typhoide: Dtsch. med. Woch. Nr. 39. 1907.
37. Chantemesse und Widal, Le bacille typhique. Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie 1887.
38. Castellani, La Settimana medica Nr. 3. 1899.
39. Castellani, Riforma medica. 1900. Nr. 8 u. 9.
40. Castellani, Zentralbl. f. Bakteriologie Bd. 31. 1900.
41. Catrin und Widal, Soc. méd. des Hôpit. Sitzung am 9. und 16. Oktober 1896.
42. Cnopf, Diazoreaktion und Lungenphthisis. Inaug.-Diss. 1887.
43. Conradi, Züchtung von Typhusbacillen aus dem Blute mittels der Gallenkultur. Münch. med. Woch. 1906.
44. Conradi, Hofmeisters Beiträge Bd. I, Heft 3 u. 4. 1901.

45. Curlo und Goggia, Prognose des Typhus. Gazz. d. ospedali Nr. 15. 1906.
46. Curschmann, Der Unterleibstyphus. In Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Bd. III, I. Teil. 1898.
47. Courmont und Lesieur, Refer. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 33.
48. Damen, Over de Waarde der Diazoreactie — Weekblad p. 1185. Ref. Virch. Arch. Bd. I. 1900.
49. Detta, Gazz. d. ospedali Nr. 31. 1906.
50. Décobert und Chantemesse, Académie de méd. Sitzung am 2. Dez. 1902.
51. Didion, Thèse Paris 1881.
52. Dieulafoy, Académie de médecine. Sitzung v. 7. Dezember 1876. (Ref. Münch. med. Woch. Nr. 52. 1896.
53. Dippe, Arch. f. klin. Med. Bd. 64.
54. v. Drigalski, Zentralbl. f. Bakteriologie Bd. 35. 1904.
55. Doerr, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 39, H. 5. 1905.
56. Ducati, Blutuntersuchungen in einem Falle von Akromegalie. Gazz. d. ospedali Nr. 145. 1904.
57. Dunin, Über die Ursache eitriger Entzündungen und Venenthrombosen im Verlaufe des Abdominaltyphus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 39 H. 3 u. 4.
58. Durham, Journal of Pathol. and Bact. July 1896.
59. Durham, Lancet 17. XII. 1896.
60. Durham, Liverpool med. Inst. 9. II. 1897.
61. Durham und Gruber, Proc. of the Royal. Soc. Bd. 59. 1896.
62. Eberth, Virchow Archiv Bd. 81 u. 83.
63. Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 5. 1882.
64. Ehrlich, Über eine neue Harnprobe. Charitéannalen Bd. 8, 1883.
65. Ehrlich, Über die Sulfodiazobenzol-Reaktion. Vortrag, gehalten im Verein f. innere Medizin zu Berlin. 1884.
66. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. I. Teil. Berlin 1891.
67 Ehrlich, Über die spezif. Granulationen des Blutes. Verhandl. der physiologischen Gesellschaft zu Berlin. 1878—1879.
68. Ehrsam, Münchener med. Woch. Nr. 15. 1904.
69 Eichhorst, Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. 1909.
70. Elsner, Untersuchungen über elektives Wachstum der Bacterium coli-Arten und des Typhusbacillus und dessen diagnostische Verwertbarkeit. Ztschr. f. Hygiene u. Infekt. Bd. 21. 1895.

71. Endo, Über ein Verfahren zum Nachweis der Typhusbazillen. Ztrlbl. f. Bakteriol. Bd. 35. 1903.
72. Engeland, Diazoreaktion des normalen Harns. Münch. med. Woch. Nr. 31. 1908.
73. Escherich, Zur diagnostischen Bedeutung der Diazoreaktion. Deutsch. med. Woch. Nr. 45. 1883.
74. Esser, Das neutrophile Blutbild beim natürlich und beim künstlich ernährten Säugling. Niederrheinische Gesellsch. f. Natur- und Heilkunde in Bonn. Sitzung am 21. Mai 1906.
75. Fergusson, The pathogenesis of enteric fever with a statement regarding the condition of the blood in the disease. Glasgow journ. Oktob. 1905. (Ref. Virch. A. Bd. II. 1905).
76. Ficker, Über ein Typhusdiagnosticum. Berl. klin. Woch. Nr. 45. 1903.
77. Findlay, Blutbefund bei Rhachitis. Lancet Nr. 4469. 1909.
78. Fini und Benini, Diazoreaktion und Indikanurie bei Geisteskranken. Reform med. Nr. 5. 1906.
79. Foerster, Archiv f. Hygiene Nr. 24. 1897.
80. Foerster, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskr. Nr. 3. 1897.
81. Fontana, Gazetta degli osped. e della clin. Nr. 139. 1897.
82. Fraenkel A., Zur Lehre von den pathogenen Eigenschaften des Typhusbacillus. Zentralbl. f. klin. Medizin. 1886.
83. Fraenkel A., Verhandlungen des VI. Kongresses f. innere Medizin zu Wiesbaden 1887. Seite 173.
84. Fraenkel C., Dtsch. med. Wochenschrift Nr. 3 u. 16. 1897.
85. Fraenkel E., Über Typhus abdominalis. Ärztlicher Verein zu Hamburg. Sitz. am 20. X. 1885.
86. Fraenkel E., Dtsch. med. Wochenschrift 1887.
87. Fraenkel E., Münch. med. Wochenschrift Nr. 5. 1898.
88. Fraenkel E. und Krause, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. Bd. 32.
89. Franke, Gesellsch. f. Natur- und Heilkunde. Die Sitzung am 24. Mai 1903. Dresden.
90. Fukuhara, Archiv f. Hygiene 1908.
91. Fulson, Treatment in typhoid fever. Boston Journal. Dec. 12. 1889.
92. Gaffky, Zur Ätiologie des Abdominaltyphus. Mitteil. aus dem kaiserl. Gesundheits-Amt. II. Bd. 1884.
93. Gaucher und Deschamps, Referiert nach Holz (siehe das).
94. Gebauer E, Erfahrungen über den Wert der Diazo-Reaktion,

der Widal'schen Reaktion und der Piorkowski'schen Züchtungs-Methode. Viertelj. f. d. Medizin Bd. XXVI, Heft 2. 1901.

95. Gennari, Leukopenie bei Typhus abdominalis. Riform. med. Nr. 11, 1907.
96. Georgiewsky, Die neue Harnprobe Ehrlich's. Wratsch Nr. 28. 1883.
97. Germani, Beitrag zur klinischen Diagnose des Typhus. Gazz. d. ospedali Nr. 1. 1904.
98. Giovanni, Typhusdiagnose. Riform. med. Nr. 3. 1908.
99. Goldschmidt, Über den diagnostischen Wert der Diazoreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1886.
100. Graeber, Zur klinischen Diagnostik der Blutkrankheiten. Leipzig 1888.
101. Gramann, Zur Serodiagnostik des Typhus abdom. mittels des Ficker'schen Diagnostikums. Dtsch. med. Woch. Nr. 22. 1904.
102. Griesinger, Infektionskrankheiten. In Virchow's Handbuch d. spez. Pathologie und Therapie. Erlangen. 1857.
103. Groll, Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes bei vollständiger Inanition. Königsberg 1887.
104. Gruber, Wiener klin. Wochenschrift Nr. 11 u. 12. 1896.
105. Gruber, Münch. med. Wochenschrift Nr. 17. 1897.
106. Grünbaum, The Lancet. 19. September 1896.
107. Grünbaum, Münchener med. Wochenschrift Nr. 13. 1897.
108. Grünbaum, Sitzungsbericht des Wiesbad. Kongresses f. innere Medizin. April 1896.
109. Grundies, Mitteilungen über die Diazoreaktion bei Phthisis pulmonum. Journal Revue 1884.
110. Grundler, v. Bruns Beiträge H. 1.
111. Guezda, Über Hämoglobinometrie. Berlin 1886.
112. Guttmann, Verein f. innere Medizin zu Berlin. Sitzung vom 6. Juli 1891.
113. Haebeilein, Über den Hämoglobingehalt des Blutes bei Magenkrebs. Münch. med. Woch. Nr. 22. 1888.
114. Haedke, Dtsch. med. Wochenschrift Nr. 2 u. 21. 1897.
115. Halla, Prag. Zeitschrift für Heilkunde Bd. V. 1894.
116. Hamburger, Ophthalmoreaktion bei Typhus. Journ. of Amer. Assoc. Nr. 17. 1908.
117. Hauenschild, Inkubationszeit des Abdominaltyphus. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. H. 10. 1906,
118. Heim, Lehrbuch der bakteriologischen Untersuchung und Diagnostik. Stuttgart 1894.

119. Hensch, Lehrbuch der Kinderheilkunde. 1903.
120. Hermann, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1908.
121. Higley, Differential leucocyte count in the early days of typhoid fever. Proceedings of the New York. Pathol. Society. April 1903.
122. Himelheber, Leukocyten bei Typhus abdominalis. Medizinische Klinik Nr. 12. 1908.
123. Hirsch, Quillen und Levy, Bakteriologie des Blutes beim Typhus. Journ. of Amer. Assoc. Nr. 25. 1906.
124. Hoffmann, Pathologie u. Therapie der inneren Krankheiten. 1909.
125. Hoffmann und Ficker, Über neue Methoden des Nachweises von Typhusbazillen. Hygien. Rundschau. 1904.
126. Holmgren, Diazoreaktion als Prognostikon bei Lungentuberkulose. Higiea Nr. 8. 1904.
127. Holz, Experimentelle Untersuchungen über den Nachweis der Typhusbazillen. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 8.
128. Holz, Zeitschrift f. Bakteriologie. Bd. XIII. 1889.
129. Horton-Smith, Lancet. 1900.
130. Horton-Smith, Royal med. and chir. Society. 9. II. 1897.
131. Hünermann, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. Nr. 8. 1901.
132. Hünermann, Bakteriologische Befunde bei einer Typhusepidemie. Ztschr. f. Hyg. u. Infekt. Bd. XL. 1902.
133. Jancso, Bedeutung der Milz- und Venenpunktion bei der bakteriologischen Diagnose des Typhus abdom. Ztralbl. f. Bakteriol. Bd. XXXV. Nr. 5.
134. Janowski, Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. V. Nr. 20.
135. Jenner, On the identity or non-identity of the specific cause of typhoid, typhus and relapsing fever. Med.-chirurg. Transact Vol. 33.
136. Jenner, Lectures on the acute specific diseas. Med. Teines and Gazette 1853.
137. Jez, Der Abdominaltyphus. Wien. 1897.
138. Jez, Wiener med. Wochenschrift Nr. 52. 1896.
139. Jez, Ebendort Nr. 3. 1897.
140. Jürgens, Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskr. Bd. 43.
141. Junker, Ehrlich'sche Diazoreaktion bei Lungentuberkulose. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose. Bd. V, H. 1.
142. Issaeff und Ivanoff, Zeitschrift f. Hygiene. Bd. XVII.
143. Kasarinow, Die neue Ficker'sche Methode der Serodiagnostik des Typhus. Russki Wratsch Nr. 22 u. 52. 1903.

144. Kasel, Verhandlungen der phys.-med. Gesellschaft, Würzburg. N. F. Bd. 32, 6. 1897.
145. Kast, Verein dtsch. Ärzte in Prag. Sitzung 20. März. 1903.
146. Kayser, Frühdiagnose des Typhus und Paratyphus. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. XLII, H. 2.
147. Kentzler und Kiralyfi, Komplementbindungsverfahren in der Diagnose des Typhus abdom. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 65, H. 1 u. 2.
148. Kiralyfi, Wert der Malachitgrünnährboden für Differenzierung der Typhus- u. Colibazillen. Ztralbl. f. Bakteriologie Bd. XLII, H. 3 u. 4.
149. Kiralyfi, Bakteriologische Untersuchung des Blutes bei fieberhaften Erkrankungen. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 68, H. 5. u. 6.
150. Kitasato, Die negative Indolreaktion der Typhusbazillen im Gegensatz zu anderen ähnlichen Bazillenarten. Ztschr. f. Hygiene Bd. VII.
151. Klebs, Archiv f. experimentelle Pathologie Bd. XII.
152. Klein, Sammlung der klinischen Vorträge Nr. 87. 1893.
153. Klinger, Zentralbl. f. Bakteriol. 1902.
154. Koch, Zur Untersuchung von pathogenen Organismen. Mitteil. aus dem Kaiserl. Gesundheits-Amt. Bd. I. 1881.
155. Koch, Die Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Die Rede, gehalten zur Feier des Stiftungstages der militärärztlichen Bildungsanstalten am 2. August 1888 Berlin.
156. Koch, Die Bekämpfung des Typhus. Veröffentl. aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens. H. 21. 1903.
157. Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Jena 1901.
158. Köhler, Dtsch. Archiv. für klin. Medizin. Bd. 67. 1900.
159. Kölner, Dtsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 60.
160. Kölner, Inaugural-Diss. 1886.
161. Kolle, Dtsch. med. Wochenschrift Nr. 9. 1897.
162. Korte, Zeitschr. f. Hyg. und Infekt. Bd. 43.
163. Kost und Gütig, Hypoleukocytose beim Abdominaltyphus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 80, H. 1 u. 2.
164. Kraus, Lusenberger und Russ, Wiener klin. Wochenschrift Nr. 45. 1907.
165. Krause, Über bakteriologische Untersuchungsmethoden zur Sicherung der klinischen Typhusdiagnose. Schlesische Gesellsch. f. vaterländische Kultur in Breslau. Sitzung am 6. Mai 1904.
166. Krehl, Archiv f. exper. Pathologie Bd. 35.
167. Krehl, Pathologische Physiologie. 1910.

168. Krokiewicz, Zur Ehrlich'schen Diazo-Reaktion im Harn. Wiener klin. Wochenschrift. 1908. Seite 29. — (V. A. 1898. Bd. I).
169. Krüssl, Gruber-Widal'sche Reaktion. Wien. klin. Woch. Nr. 5. 1904.
170. Kühn, Die Frühdiagnose des Abdominaltyphus. Jena 1904.
171. Kühnau, Berliner klin. Woch. Nr. 25 u. 30. 1896.
172. Kühnau, Ebendort. Nr. 19. 1897.
173. Laache, Die Anämie. Christiania 1883.
174. Lacker, Wiener med. Woch. Nr. 28. 1886.
175. Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1900. Berlin.
176. Landsteiner, Wiener klin. Wochenschrift. Nr. 19. 1897.
177. Lange, Verhalten der Leukocyten nach Injektion von Bakterienextrakten. Dtsch. Archiv f. klin. Medizin. Bd. 94. H. 5 u. 6.
178. Lazarus, Die Elsner'sche Diagnose des Typhusbacillus und ihre Anwendung in der Klinik. Berl. klin. Woch. 1895.
179. Leichtenstern, Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes. Leipzig 1878.
180. Lenhartz, Verein f. innere Medizin in Berlin. Diskussion in der Sitzung vom 16. Juni 1884.
181. von Leube, Spezielle Diagnose der inneren Krankh. Bd. II. 1908.
182. von Leube, Münchener med. Wochenschrift Nr. 8. 1898.
183. Leuchs und Schöne, Verwendbarkeit der Komplementbindung zur Typhusdiagnose. Ztschr. f. Hyg. Bd. 60, H. 1.
184. Levy und Gissler, Münch. med. Wochenschrift Nr. 50 u. 51. 1897.
185. Liebermeister, Die deutsche Klinik am Eingange des zwanzigsten Jahrhunderts. Bd. II. 1903.
186. Liebermeister, Ziemssen's Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten.
187. von Limbeck, Grundriss der klinischen Pathologie des Blutes. Jena 1892.
188. von Limbeck, Zeitschrift f. Heilkunde. Bd. X.
189. Lion, Die Methoden zur Ausführung der Gruber-Widal'schen Reaktion. Münch. med. Woch. Nr. 21. 1904.
190. Loeffler, F., Das Wasser und die Mikroorganismen. Handbuch der Hygiene, herausgegeben von Th. Weyl. Bd. I.
191. Loeffler F., Der kulturelle Nachweis der Typhusbazillen in Fäces, Erde und Wasser mit Hilfe des Malachitgrüns. Deutsch. med. Woch. 1906.
192. Loeffler F., Walter, Dibbelt und Wehrlin, Ein neues

Verfahren zum Nachweis und zur Differentialdiagnose der Typhusbakterien mittels Malachitgrün — Safranin — Reinblau — Nährböden. Dtsch. med. Woch. 1909.

193. Loele, Die Agglutination in den Händen des praktischen Arztes. Dtsch. med. Woch. Nr. 4. 1906.

194. Loevinson, Über die Ehrlich'sche Diazoreaktion bei Lungenphthisis. Inaugur.-Dissertation. Berlin 1883.

195. Loewit, Internation. Kongress f. innere Medizin zu Wiesbaden. 1899.

196. van Loghem, Agglutination und Komplementablenkung mit Typhusimmunseris. Ztralbl. f. Bakteriologie. Bd. 45, H. 6.

197. Louis, Recherches anat. path. et therap. sur la malad. comme sous le nom de gastroent. fièvre putr. etc. Paris 1829.

198. Lubowski und Steinberg, Über Agglut. von Typhusbazillen bei Proteus- und Staphylokokken-Infekt. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79.

199. Lucatello, Refer. Baumgarten Jahresbericht. S. 176. 1886.

200. Lucibelli, Experimentelle Leukopenie. Riform. med. Nr. 2. 1909.

201. Lueck, Hautreaktionen bei Impfung mit abgetöteten Typhus-, Paratyphus-B. und Colikulturen. Münch. med. Woch. Nr. 14. 1908.

202. Luedke, Die experimentelle Erzeugung der leukämischen Blutbilder. XXVII. Kongress für innere Medizin zu Wiesbaden. April 1910.

203. Luedke, Über den latenten Mikrobismus der Typhusbazillen. Münch. med. Woch. Nr. 2. 1909.

204. Luedke, Über die Bedeutung der Temperatursteigerung für die Antikörperproduktion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 95.

205. Luedke, Untersuchungen über Wesen, Frühdiagnose und spezifische Therapie des Abdominaltyphus. Münch. med. Woch. Nr. 22 u. 23. 1910.

206. Luedke, Grundzüge der modernen Behandlung u. Bekämpfung des Abdominaltyphus. Würzburg. Abhandl. aus dem Gesamtgebiet der prakt. Med. Bd. IX, H. 10.

207. Lyon und Thoma, Über die Methode der Blutkörperchen-Zählung. Virchow's Archiv. Bd. 84.

208. Mac Callum, Leukocyten bei Typhus. Brit. med. Journ. Nr. 2280. 1904.

209. Malisch, Ophthalmoreaktion bei Typhus. Wien. med. Woch. Nr. 39 u. 40. 1908.

210. Marsden, Lancet 13. VII. 1901.

211. Martineck, Fickers Typhusdiagnostikum. Deutsch. militärärztl. Ztschr. H. 10. 1904.
212. Meisels, Wiener med. Wochenschrift. Nr. 21—23. 1886.
213. Memmi, Typhohämie. Riform. med. Nr. 31 u. 32. 1904.
214. Menzer, Inaugur.-Dissert. 1892. Berlin.
215. Merkel, Gottlieb und Goldschmidt, Über die diagnostische Verwertung der Typhusbazillen. Zentralbl. f. klin. Med. Nr. 22. 1887.
216. Meroni, Ophthalmoreaktion bei Typhus abdominalis. Münch. med. Woch. Nr. 26. 1908.
217. De Mesnil de Rochemont, Münch. med. Woch. Nr. 5. 1898.
218. Metschnikoff, Annales de l'institut Pasteur. 1895.
219. Meyer, Untersuchungen über den Bazillus des Abdominaltyphus. Inaugur.-Diss. Berlin. 1881.
220. Meyer L. F., Dtsch. med. Woch. 1909.
221. Meyer, Ficker'sches Typhusdiagnostikum. Berl. Klin. Woch. Nr. 7. 1904.
222. Meyerhoff, Typhusdiagnose mittels des Typhusdiagnostikums. Berliner klin. Woch. Nr. 6. 1906.
223. Meyerstein, Typhusanreicherung. Münch. med. Woch. 1906.
224. Meyerstein, Frühdiagnose des Typhus. Ebendort. Nr. 44. 1906.
225. Minciotti, Palmo-Plantarsymptom bei Typhus. Gazz. d. ospedali. Nr. 36. 1905.
226. Minelli, Agglutinierbarkeit der Ficker'schen Paratyphusdiagnostica. Ztralbl. f. Bakteriol. Bd. XLI, H. 5.
227. Moro und Popetschnigg, Verhalten des Serumkomplementes bei akuten Infektionskrankheiten. Wiener med. Woch. Nr. 3. 1908.
228. Müller O., Koplik'sche Flecke, Diazoreaktion und Fieber bei Masern. Münch. med. Woch. Nr. 3. 1904.
229. Müller O., Münchener med. Woch. 1903.
230. Müller O. und Rieder, Archiv f. klin. Medizin. 1891.
231. Murchison, Die typhoiden Erkrankungen. Deutsche Übersetzung von Zuelzer. 1867.
232. Mygge, Albuminurien under den typhoide Feber. Nordisk med. Arkiv Nr. 20. Bd. 15. 1881. (Citiert n. Virchow-Hirsch's Jahresbericht).
233. Naegeli, Archiv f. klin. Medizin. Bd. 67.
234. Naegeli O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der morphologischen Hämatologie. Leipzig 1908.

235. Neufeld, Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskr. Bd. XXX. 1899.
236. Neuhaus, Berliner klin. Woch. Nr. 6 u. 24. 1886.
237. Neumann, Über das Vorkommen von Typhusbazillen im Urin. Sitzung der Berl. mediz. Gesellsch. 1890.
238. Neusser, Wiener med. Presse. Nr. 3, 4 u. 5. 1892.
239. Novotny, Gaumengeschwüre bei Abdominaltyphus. Wiener klin. Woch. Nr. 22. 1909.
240. van Oordt, Münchener med. Woch. Nr. 13. 1897.
241. Oppenheimer O., Über die praktische Bedeutung der Blutuntersuchung mittels Blutkörperchenzähler und Hämoglobinometer. Dtsch. med. Woch. Nr. 42. 1889.
242. Orlow, Wie lange können die Abdominaltyphusbazillen im menschlichen Körper lebensfähig bleiben? Dtsch. med. Woch. 1890. (Refer. in Wratsch).
243. Orszàg, Über den diagnostischen Wert der Ophthalmoreaktion bei Typhus abdom. Vortrag, gehalten in der Kgl. ungarisch. Ärztegesellschaft am 7. III. 1908.
244. Osterspey, Die Blutuntersuchung und deren Bedeutung bei Magenerkrankungen. Berl. klin. Woch. 1892.
245. Ott, Untersuchungen über die Blutkörperchenzahl und den Hämoglobingehalt des Blutes. Pflüger's Archiv. Bd. XXXVI. 1885.
246. Otto und Fraenkel, Münchener med. Woch. Nr. 39. 1897.
247. Pappenheim, Virchow's Archiv. Bd. 157.
248. Pasquale, Ref. in Baumgarten's Jahresbericht. S. 249. 1891.
249. Peabody und Praft, Wert der Malachitnährboden zur Differenzierung von Typhus- und Colibazillen. Ztralbl. f. Bakt. Bd. 45, H, 6.
250. Pel, Inaugur.-Diss. Berlin. 1900.
251. Pelze, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 31. 1903.
252. Penkert, Leukocytose post partum bei gleichzeitiger Splenoktomie. Ztralbl. f. Gynäkol. Nr. 19. 1906.
253. Penzoldt, Über den diagnostischen Wert der Harnreaktion mit Diazobenzolsulfosäure und über deren Anwendung zum Nachweis von Traubenzucker. Berliner klin. Woch. Nr. 14. 1883.
254. Penzoldt, Weiteres über die diagnostischen Werte der sogen. Diazoreaktion. Berl. klin. Woch. 1883.
255. Peterson H., Note on the value of Ehrlich's Reaction in the diagnosis of enteric fever. Barthol. Hosp. Rep. XXXII Refer. V. A. Bd. II. 1897.
256. Petersson A., Bedeutung der Leukocyten bei der intraperi-

tonealen Infektion mit Typhusbazillen. Ztralbl. f. Bakteriol. Bd. XL, H. 4.
257. Petri, Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. VI.
258. Pfeiffer R., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten. Bd. XIX.
259. Pfeiffer R. und Kolle, Zeitschr. f Hyg. u. Infekt. Bd. XXI.
260. Pfeiffer R. und Kolle, Deutsche med. Woch. Nr. 12. 1896.
261. Pick, Wiener klin. Woch. Nr. 4. 1897.
262. Piorkowski, Differenzierung des Typhusbacillus und Bacillus alcaligenes. Ztralbl. f. Bakter. Bd. XL, H. 4.
263. Proescher, Zur Anstellung der Widalreaktion. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXXI.
264. Quadrone, Il Morgagni. 1903.
265. Quentin, Refer. nach Eichhorst (spez. Pathol. u. Therapie d. inn. Kr.)
266. Quincke, Verhandl. des VI. Kongresses f. innere Med. 1887.
267. Radzikowski, Das sogen. „Typhusdiagnostikum“ — Wien. klin. Woch. Nr. 10. 1904.
268. Radzikowski, Przegl. lekarski. Nr. 15. 1904.
269. Rebaudi ed Alfonso, Tuberkulin u. Erythrocyten. Gazz. d. ospedali. Nr. 70. 1904.
270. Reinert E., Die Zählung der Blutkörperchen und deren Bedeutung zur Diagnose und Therapie. Preisschrift. Leipzig 1891.
271. Renaux E., Sur les procédés de laboratoire actuellement employés pour le diagnostic de la fièvre typhoide. Journal méd. de Bruxelles. Nr. 12. 1909.
272. Riedel und Wolffhügel, Die Vermehrung der Bakterien im Wasser. Arbeiten aus dem Kaiserl. Ges.-Amt. 1887.
273. Rieder H., Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose und verwandter Zustände des Blutes. Leipzig 1892.
274. Rieder H., Über Vorkommen und die klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen im zirkulierenden Blute des Menschen. Gesellsch. f. Morphologie und Physiologie zu München. 1890.
275. Roemheld, Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1898.
276. Roessingh, Beitrag zur Würdigung der neuen Harnprobe Ehrlich's. Dtsch. med. Woch. Nr. 33. 1885.
277. Roger, Recherches cliniques sur les maladies de l'infance. Bd. I. Paris 1872.
278. Rollenston, The prognostic value of the diazo-reaction in the enteric fever. Lancet Febr. 4. 1905. Ref. in V. A. Bd. II. 1901.
279. Rolly, Diagnose des Typhus abdominalis. Münch. med. Woch. Nr. 24. 1904.

280. Rolly, Zur Diagnose des Typhus abdom. Medizin. Gesellsch. in Leipzig. Sitz. am 17. V. 1904.
281. Romberg E., Typhus abdominalis. Mehring's Lehrbuch d. inn. Med. 1901.
282. Rosin, Kurze Bemerkung über einige Fälle von Typhus. Berlin. med. Gesellsch. Sitzung am 17. März 1909.
283. Rostoski, Zur Kenntnis des Typhus „renalis". Münch. med. Woch. Nr. 7. 1899.
284. Rostoski, Die Serumdiagnostik. Würzb. Abhandl. Bd. IV, H. 2. 1903.
285. Roth E., Versuche über die Einwirkung des Trimethylxanthins auf das Bacterium typhi und coli. Arch. f. Hyg. Bd. 49, H. 3.
286. Rovighi, Die weissen Blutkörperchen. V. Kongress der italienischen Gesellsch. f. innere Medizin. Rom. 25.—28. Oktober 1872.
287. Ruata, Unterscheidung von Typhus- und Colibazillen. Riform med. 1904.
288. Ruata, Endo's Verfahren der Differenzierung des Typhus- und Colibacillus. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. XXXVI.
289. Rütimeyer, Über den Befund von Typhusbazillen aus dem Blute beim Lebenden. Zentralbl. f. klin. Med. Nr. 9. 1887.
290. Sacquépée, De la diazo-réaction dans la fièvre typhoide. Arch. génér. de méd. — August 1900.
291. Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 1909. Leipzig.
292. Sahli, Korrespondenzblatt f. schweiz. Ärzte. 1886.
293. Samson-Himmelstjerna, Inaugur.-Diss. Dorpat 1885.
294. Scheffer, Berliner klin. Woch. Nr. 11. 1897.
295. Schneider, Die morphologischen Verhältnisse des Blutes bei Herzkrankheiten und bei Carcinom. Inaugur.-Dissert. Berlin. 1888.
296. Schoebl, Typhus im Kindesalter. Casop. lék. cesk. Nr. 27.
297. Schoene, Spezifische komplementbindende Stoffe im Blutserum von Typhusbazillenträgern. Münch. med. Woch. Nr. 20. 1908.
298. Schrumpf, Typhusdiagnose mittels Bazillenemulsion und Ficker'schen Diagnostikum. Münch. med. Woch. Nr. 51. 1907.
299. Schottmüller, Münchener med. Woch. Nr. 25 u. 28. 1902.
300. Schumacher, Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXX.
301. Schwenkenbecher und Siegel, Verteilung der Leukocyten in der Blutbahn. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, H. 3 u. 4.

302. Seitz C., Bakteriologische Studien zur Typhus-Ätiologie. Münch. 1886.
303. Sicard und Widal, Annales de l'institut Pasteur. Mai 1897. Bd. XI, Nr. 5.
304. Silberberg, Zur Frage der Bakteriämie bei Typhus abdom. Zentralbl. f. innere Med. Nr. 37. 1908.
305. Simonds und Fraenkel, Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus. Leipzig u. Hamburg. 1886.
306. Simonds und Fraenkel, Weitere Untersuchungen über die Ätiologie des Abdominaltyphus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. II.
307. Simonds und Fraenkel, Zentralblatt f. klin. Med. 1885.
308. Sion und Negel, Über eine typhusähnliche Hausepidemie hydrischen Ursprungs. Ztralbl. f. Bakt. Bd. XXXII.
309. Sirotinin, Die Übertragung von Typhusbazillen auf Versuchstiere. Zeitschr. f. Hyg. Bd. I, H. 3.
310. Sklower, Inaugur.-Diss. Leipzig 1897.
311. Skutetzky, Über das Ficker'sche Typhusdiagnostikum. Verein deutscher Ärzte in Prag. Sitzung am 4. März 1904.
312. Spät und Zupnik, Antigen und Gegenkörper im Blute von Typhuskranken. Berl. klin. Woch. Nr. 40. 1908.
313. Stagnitta, Refer. in Baumgarten's Jahresbericht. 1890.
314. Steiner, Lehrbuch der Physiologie des Menschen.
315. Stern, Zentralblatt f. inn. Med. Nr. 49. 1896.
316. Stern, Über den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch. Nr. 30. 1903.
317. Stern, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskr. Bd. XVI.
318. v. Strümpell, Lehrbuch der speziellen Pathologie u. Therapie der inn. Krankh. Bd. I. 1907.
319. Stühlern, Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. XLVII, H. 3. 1908.
320. Suckstorff und Kühn, Beitrag zur Statistik, Pathologie und Therapie des Abdominaltyphus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71. 1901.
321. Sudakow, Über die Ausscheidung von pathogenen Mikroorganismen durch den Schweiss. Wratsch. 1893.
322. Tallquist, Über experimentelle Blutgiftanämien. Helsingfors. 1899.
323. Tarchatti, Gazetta degli osped. e della clin. 1898. p. 133.
324. Thiemich, Inaugur.-Diss. Breslau 1894.
325. Thiemich, Bakteriologische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus. Dtsch. med. Woch. Nr. 34. 1895.
326. Thoinot, Refer. nach Holz.

327. Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1907.
328. Tobiesen, Über den diagnostischen Wert der Widal'schen Serumreaktion bei Typhus abdom. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 43. H. 1.
329. Tschistowitsch, Étude sur la pneumonie fibrineuse. 2 memoire. Aus dem Laboratorium der militär-mediz. Akademie in St. Petersburg.
330. Tschistowitsch, Annales de l'institut Pasteur. Nr. 7. 1891.
331. Tschistowitsch, Über die morphologischen Veränderungen des Blutes bei den Injektionen der Koch'schen Flüssigkeit. Berl. klin. Woch. Nr. 34. 1891.
332. Türk, Wiener klin. Woch. Nr. 6 u. 7. 1904.
333. Türk, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. Wien u. Leipzig 1898.
334. Tumas, Dtsch. Arch. f. klin. Medizin. Bd. 41.
335. Uffelmann, Über den Nachweis des Typhusbacillus. Berl. klin. Woch. 1891.
336. Uskow, Arch. f. klin. Medizin. Bd. 91.
337. Valentini, Beitrag zur Pathogenese des Typhusbacillus. Berl. klin. Woch. Nr. 17. 1889.
338. Vanghan, Wehler und Gidley, Entstehung des Fiebers. Journ. of Amer. Assoc. 1909.
339. Vervoort, Typhusdiagnosticum von Ficker. Weekbl. voor Geneesk. Nr. 21. 1904.
340. Virchow R., Einleitender Aufsatz zum 101. Bande des Archives.
341. Volkmann und Genzmer, Volkmann's kl. Vorträge. Nr. 21.
342. Vorster, Über den Hämoglobingehalt und das spezifische Gewicht des Blutes bei Geisteskranken. Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie. Bd. 50.
343. Walter, Zur Typhusdiagnose. Dtsch. med. Woch. Nr. 33.
344. Wassermann und Kolle, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1903 und Ergänzungsband II. 1907.
345. Weber, Eine Methode des Nachweises von Typhusbazillen. Medizinische Gesellschaft in Giessen. Sitzung am 18. II. 1908.
346 Weil, Diction encyclopéd. des sciences med. Art. Albuminurie. Paris 1865. S. 478.
347. Weisz, Ehrlich'sche Diazo-Reaktion bei Lungentuberkulose. Wiener kl. Wochenschr. Nr. 44. 1906.
348. Wesener, Diagnose und Prophylaxe des Typhus abdom. Münch. med. Woch. Nr. 24. 1904.

349. Widal, Semaine médicale. Nr. 33. 1896. S. 259.
350. Widal, Münchener med. Wochenschr. Nr. 8. 1897.
351. Wiltschour, Ätiologie und klinische Bakteriologie des Typhus abdom. Inaugur.-Diss. St. Petersburg 1887,
352. Wolff A., Die Kernzahl der Neutrophilen, ein diagnostisches Hilfsmittel bei Eiterung des weiblichen Geschlechtsapparates. Heidelberg. 1906.
353. Wolff-Eisner und Laband, Bindungsverhältnisse der Organgewebe gegenüber Toxinen und ihre klinische Bedeutung für Inkubation und natürliche Immunität. Ztralbl. f. Bakteriologie. Bd. 47, H. 1 und 2.
354. Wunderlich, Pathologie und Therapie d. inneren Krankheiten. 1856.
355. Wunderlich, Archiv f. physiologische Heilkunde. 1857, Bd. XVI.
356. Wunderlich, Ebendort. 1858. Bd. XVII.
357. Wunderlich, Archiv der Heilkunde. 1861. Bd. III.
358. Zappert, Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blute. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIII, H. 3 u. 4.
359. Zelenski, Neutrophiles Blutbild bei gesunden und kranken Säuglingen. Wien. klin. Woch. Nr. 40. 1906.
360. Ziegler und Schlecht, Untersuchungen über die leukocytotischen Blutveränderungen bei Infektionskrankheiten und deren physiologische Bedeutung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92. 1908. H. 5 u. 6.
361. Ziemke, Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 15. 1897.
362. Zupnik, Ophthalmoreaktion bei Typhus. Wissenschaftl. Gesellschaft deutscher Ärtze in Böhmen. Sitzung am 4. Dezember 1907.

Lebenslauf.

Ich, Dschewad Orudschiew, muhammedanischer Religion, bin am 8. Dezember 1885 zu Schuscha (Russland-Transkaukasus) als Sohn des Kaufmannes, Hasan Orudschiew, geboren. Ich besuchte die Volks- und Oberrealschule daselbst und verlies letztere im Jahre 1904 mit Abgangszeugnis und Auszeichnung. Ich widmete mich dem Studium der Medizin, weshalb ich im Herbst 1904 in die kaiserliche militär-medizinische Akademie zu Petersburg aufgenommen wurde. Im Laufe der Jahre 1904—1906 konnte ich bloss ein Semester in der oben erwähnten Akademie studieren, da diese Zeit mit den studentischen Unruhen zusammenfiel. Nachdem ich im Jahre 1904 das Examen über die lateinische Sprache am I. humanistischen Gymnasium zu St. Petersburg bestanden hatte, verbrachte ich die Zeit bis 1906 zu Hause. Von 1906 (Sommer-Semester)—1910 studierte ich Medizin ausschliesslich in Würzburg. Meine Lehrer waren folgende Herren Professoren und Doktoren.

In den vorklinischen Semestern: Boveri, Gürber, von Frey, Kraus, Wien, Stöhr, Sobotta, Schultze, Tafel.

In den klinischen Semestern: Borst, Meyr, Burkhardt, Lüdke, von Leube, Faust, Seifert,

Hofmeier, Lehmann, J. Riedinger, Geigel, Rieger, Hess, Enderlen, Matterstock, Zieler, Polano, Stumpf, Kirchner.

Das ganze Sommersemester 1909 und Wintersemester 1909/10 und auch während der Osterferien 1910 habe ich in der medizinischen Klinik von Herrn Geheimrat Prof. Dr. von Leube unter Leitung des Herrn Privatdozent Dr. Lüdke gearbeitet. Um diese Zeit habe ich mit Herrn Privatdozent Dr. Lüdke gemeinschaftlich über „Über die von Much und Holzmann angegebene Reaktion im Blute von Geisteskranken“ gearbeitet und sind die Ergebnisse unserer Untersuchung von mir in der „Wratschebnaja Gazetta“ No. 8, 1910 veröffentlicht worden. Eine zweite, ebenfalls gemeinschaftliche Arbeit „Über den experimentellen Diabetes“ ist noch nicht abgeschlossen.